Die generelle postoperative Antikoagulantienprophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe Erfahrungen mit dem Indandionderivat INDALITAN (G 25766)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Rudolf Baumann

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. H. LIMBURG

Die generelle postoperative Antikoagulantienprophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe; Erfahrungen mit dem Indandionderivat INDALITAN (G 25766)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von Rudolf BAUMANN
Karlsruhe

Dekan: Prof. Dr. med. G. DOHM

Referent: Priv. Doz. Dr. med. G. LOSKANT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 4.11.7o abgelegt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. ALLGEMEINER TEIL	
1. Einführung	1
2. Zur Frage der generellen postoperativen Antikoagulantien-Prophylaxe	3
3. Pathogenese der thrombo-embolischen Erkrankung	9
4. Pharmakologie des Indalitan (G 25766)	11
5. Die Bedeutung und Bewertung des Quickwertes	13
B. AUSWERTUNG DES EIGENEN KRANKENGUTES	
1. Methodik der Thrombo-Embolie-Prophylaxe an der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar	16
2. Die Aufteilung der Operationen mit Antikoagulantien-Prophylaxe	17
3. Das Verhalten der Prothrombinzeit in Abhängigkeit vom Operationstyp und postoperativem Tag einschließlich der Komplikationen des jeweiligen Operationstyps und der Altersverteilung	19
C. KOMPLIKATIONEN	
1. Nachblutungen	38
2. Oberflächliche Thrombosen	38
3. Tiefe Thrombosen	39
4. Klinisch gesicherte Lungenembolien und deren Kasuistik	39
5. Welche Sicherheit bietet ein Schema zur Auswahl der Thrombo-Embolie-Gefährdeten	43
D. DIE LANGZEIT-THERAPIE	
1. Die Probleme der Langzeit-Therapie	44
2. Übersicht über unser Patientengut und über die Behandlungsergebnisse	47
E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	
1. Literaturvergleich und kurze Beurteilung des Indalitan auf Grund unserer klinischen Erfahrungen	49
2. Kurze Beurteilung des Indalitan auf Grund unserer klinischen Erfahrungen	51
F. ZUSAMMENFASSUNG	52
G. LITERATUR	56

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542718_0063

A) ALLGEMEINER TEIL.

1. Einführung

Die Frage nach einem wirksamen Thrombo-Embolie-Schutz in den chirurgischen Fächern ist ein heftig diskutiertes Problem. Während alle anderen postoperativen Todesursachen sowohl relativ als auch absolut zurückgedrängt werden konnten, stieg die Zahl der Embolie-Todesfälle weiter an. Diese Tatsache hat die verschiedensten Gründe:

Durch verbesserte Operationsmöglichkeiten und -Techniken werden heute Patienten operiert, deren Zustand früher als inoperabel galt. Gleichzeitig werden, bedingt durch die höhere Lebenserwartung, viel mehr ältere, d.h. thrombo-embolie-gefährdete Menschen operiert. Durch die verbesserte Nachbehandlung gelangen jene schwerkranken Patienten in den Bereich der postoperativen Thrombo-Embolie-Gefährdung, die früher an anderen Komplikationen starben (24, 32, 50). Zur Vermeidung des Embolie-Todes wurden zahlreiche Verfahren entwickelt. Schon im Jahre 1899 wies LENNANDER, K.G. darauf hin, daß durch einfaches Hochstellen des Bettendes - kombiniert mit Flachlagerung - der venöse Rückfluß verbessert und damit die Thrombo-Embolie-Gefährdung verringert werden könne (33).
Es folgten die Bewegungs-Therapie im Bett, das Frühaufstehen mit Kompressionsverband der Beine. Dann wurden die Antipyretica (Salizyl- und Pyrazolderivate) zur Prophylaxe und Therapie des thromboembolischen Krankheitsgeschehens herangezogen. 1936 führte JORPES, E. das Heparin in die Therapie von Thrombose und Embolie ein und seit 1941 sind das Dicumarol und seine Analoge im klinischen Gebrauch. Alle diese Therapie-Verfahren und Therapeutica haben, wenn sie konsequent durchgeführt bzw. angewandt werden, Erfolge zu verzeichnen. Erfolge wurden mit Hilfe statistischer Verfahren nachgewiesen, die oft strengen mathematischen und medizinischen Anforderungen nicht genügten. Denn "der Vergleich ist die Seele der Statistik" (18). Ein echtes Vergleichskollektiv zu finden, ist aber gerade in der

Medizin besonders schwer. Da wir die Thrombo-Embolie-Prophylaxe generell betrieben, uns also kein Vergleichskollektiv zur Verfügung stand, fehlt uns die Voraussetzung für die statistische Auswertung. Dennoch wollen wir uns bemühen, durch "einfache Zahlenangaben im Rahmen des Gesamtkomplexes" unsere Form der Thrombo-Embolie-Prophylaxe zu rechtfertigen (56).

2. Zur Frage der generellen postoperativen Antikoagulantien-Prophylaxe

Die generelle postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe ist umstritten. In der Bundesrepublik Deutschland führen nur 5, 5 % aller chirurgischen Krankenanstalten eine solche Prophylaxe durch (39). Ob sie mit Heparin (oiden), Dicumarol (analogen) oder seltenen Erden durchgeführt wird, immer wissen ihre Gegner viele Gründe gegen sie zu nennen. An erster Stelle werden die Nebenwirkungen genannt: Nachblutungen, Nekrosen, Agranulocytosen, Nephropathien, Ikterus, Urticaria, Diarrhoe, Fieber. Nach langdauernder Heparinbehandlung kann es zu Haarausfall kommen (4, 61, 75). Außerdem sei die Überwachung der Patienten aufwendig, die Laborkosten für die Gerinnungskontrollen werden als zu hoch bezeichnet. Schließlich wird argumentiert, daß auch mit Antikoagulantien eine Thrombo-Embolie-freie Chirurgie nicht möglich ist (13). Mit den obigen Vorwürfen möchten wir uns im folgenden auseinandersetzen:

Die Blutungsfrequenz nach gynäkologischen Operationen bewegt sich laut Literaturangaben zwischen 0, 4 % und 10 %; dies mit und ohne Antikoagulantien-Prophylaxe (68). Bemerkenswert erscheint uns, daß die Blutungsfrequenz in den Kliniken, die eine generelle Antikoagulantien-Prophylaxe betreiben, mit der größer werdenden Erfahrung zurückgeht. Als Beispiel möge die Hamburger Chirurgische Universitätsklinik dienen, bei der die Blutungsfrequenz von 4, 6 % auf 0, 4 % gesenkt werden konnte (83). Nach STAMM kommt auf 100 mit Cumarinen oder Indandionen Behandelte eine Blutung (75). Nebenwirkungen sind bei Beachtung der Kontraindikationen selten. Als Kontraindikationen für Cumarine und Indandione gelten: Leberschäden mit negativem Vitamin K-Test, schwere Nierenschäden, Hypertonien mit Werten über 200 mm Hg systolisch, frische Operationen und Traumen an Hirn und Rückenmark und Ulcera des Magen-Darm-Traktes. Jeder Chirurg, der Antikoagulantien anwendet, muß sich eine besonders exakte Blutstillung aneignen. Nach THIES dürfen keine tiefliegenden Gazestreifen eingelegt werden, denn beim Ziehen derselben könnte es zu einer Blutung kommen. Von jeder

Operation muß der Anästhesist ein genaues Medikationsprotokoll anfertigen, denn es ist bekannt, daß Thiobarbiturat-Narkosen durch Hemmung der Acceleratoren der Blutgerinnung in der Leber am dritten bis fünften Tag post operationem zur Senkung des "Quickwertes" führen (80). Daher ist auch ein strenges Schema für die Dosierung der Antikoagulantien abzulehnen. Es sollte immer entsprechend dem Wert der angewandten Gerinnungskontrolle dosiert werden. Während der Behandlung mit Antikoagulantien ist es Aufgabe des Stationsarztes und des gesamten Pflegepersonals, den Kranken sorgfältig zu beobachten. Schwächegefühl, Schwitzen, kleiner schneller Puls, Blutdruckabfall und Temperaturanstieg können Zeichen einer okkulten Blutung sein (81). Auch Stuhl und Urin müssen ständig kontrolliert werden.

Folgende Medikamente können die Wirkung der Antikoagulantien verstärken und damit zu einer Blutung führen: Breitband-Antibiotika, Pyrazolderivate, Salizylsäurederivate, Thiobarbiturate, Thyroxin und Jod (36). Unter Beachtung obiger Kautelen sind Blutungen selten und tödliche Blutungen nicht zu erwarten. DICK publizierte 6000 Marcumar-Prophylaxen, bei denen keine tödliche Blutung auftrat (13).

FRICK berichtete hingegen von 52 Patienten, die in den letzten 2 1/2 Jahren mit zum Teil bedrohlichen Blutungen nach außerhalb durchgeführter Antikoagulantien-Therapie in die Medizinische Universitätsklinik Zürich eingeliefert wurden (19). Man sieht, daß nicht nur das Therapeutikum, sondern auch der Therapeut und die klinischen Möglichkeiten den Ausschlag geben.

Kommt es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zu einer Blutung, so hat sich folgendes Vorgehen bewährt:

1. Bei leichten Blutungen ist kein Antidot erforderlich. Das Antikoagulans wird bis zur Hämostase abgesetzt.

2. Bei mittelschweren Blutungen entscheidet das Befinden des Patienten über die Gabe von Antidoten. Eine Vene für eine eventuell notwendig werdende Bluttransfusion sollte offen gehalten werden.

3. Bei schweren Blutungen gibt man das Antidot Vitamin K 1 und Bluttransfusionen (83) und macht eventuell eine chirurgische Blutstillung.

Gerade in der Gynäkologie, besonders nach vaginalen Operationen, sind wegen der Unmöglichkeit der Einzelunterbindung Blutungen häufiger. Man sollte aber festhalten, daß nicht die Gerinnungsstörung bzw. die "Kapillarschädigung" durch die Antikoagulantien die allein auslösende Ursache der Blutungen ist. Der häufigste Grund dürften Nahtstörungen - z. B. das Abgleiten von Unterbindungen oder das Auflösen von Catgutfäden - sein. Wenn auch BELLER das Auflösen der Catgutfäden als Blutungsursache bezweifelt, so zeigt doch eine Arbeit aus der Freiburger Universitäts-Frauenklinik, daß der überwiegende Teil der Blutungen zwischen dem 9. und 12. postoperativen Tag auftritt, also gerade dann, wenn sich die zur Wundnaht verwendeten Catgutfäden auflösen (2, 66). Diese Ansicht entspricht auch unseren Erfahrungen. Durch Verwendung von schwer resorbierbarem Nahtmaterial wie Chromcatgut sind wir in den letzten Jahren dieser Erkenntnis begegnet. Interessanterweise treten Nachblutungen nicht nur unterhalb eines bestimmten Quickwertes auf, sondern gestreut zwischen 10 % und 100 % Prothrombinzeit nach Quick. Im übrigen schließen wir uns der Meinung von WITTE an, wonach Blutungskomplikationen während einer Antikoagulantien-Therapie keine Nebenwirkungen in streng pharmakologischem Sinne sind, sondern mit den erwünschten Hauptwirkungen biochemisch und pathologisch zusammenhängen (88). Diese Tatsache sollte man sich immer vor Augen halten, wenn man die Antikoagulantien der Blutungskomplikationen wegen ablehnt.

Einige Autoren sehen unter einer Antikoagulantien-Prophylaxe eine Zunahme der Frequenz der Platzbäuche. Andere meinen, eine Verzögerung der Wundheilung zu beobachten (67, 90).

DICK in Tübingen konnte klinisch und experimentell keine Verzögerung der Wundheilung feststellen. Frakturen wurden allerdings überzufällig später belastungsfähig. Die Belastbarkeit trat aber in vollem Umfang

wieder auf (14). Bei Platzbäuchen stellte THIES regelmäßig einen Mangel an Faktor 13 (Fibrin stabilisierender Faktor) fest. Er glaubt, daß Faktor 13-Mangel häufiger ist als man bisher annahm (82). Soweit bekannt ist, wird aber die Synthese von Faktor 13 von den Antikoagulantien nicht beeinflußt.

Als nächstes möchten wir die Nebenwirkungen besprechen, die den Phenylindandionen vorgeworfen werden. Nach Phenylindandionen wurden bisher neun Nephropatien mit 5 Todesfällen, 10 Agranulocytosen mit 3 Todesfällen und eine "Pancytopenie" beobachtet. In keinem dieser Fälle ist es gesichert, daß Phenylindandion die alleinige Ursache war. Andere seltene Reaktionen auf Phenylindandione sind: Nekrosen, Ikterus, Dermatitis, Nausea, Fieber, Diarrhoe (4, 12, 61, 87).

Als zumindest kosmetisch recht unangenehme Nebenwirkung wird oft der Haarausfall beklagt, der nach STAMM bei 40 % der Heparin- und Heparinoidbehandlungen und seltener auch nach Cumarin- und Indandionapplikation auftritt (75). Die Prognose ist gut, der Haarausfall ist immer reversibel. JÜRGENS berichtet von einem Fall, bei dem der neue Haarwuchs gesünder war als der vor der Therapie (28).

Um die Frage, ob es sich "lohne", eine solch aufwendige Thrombo-Embolie-Prophylaxe zu betreiben, zu beantworten, möchten wir kurz auf die Bedeutung der Thrombo-Embolie eingehen:

Von Bedeutung für den Patienten und den Arzt sind besonders die Thrombosen der tiefen Venen, die Lungenembolien und die tödlichen Embolien. Die postoperative Häufigkeit der tiefen Venenthrombosen beträgt in der Literatur 0,4 - 4 %, die der Lungenembolien 0,1 - 2 % und die der tödlichen Embolien 0,01 - 0,5 % (33).
Bei oberflächlicher Betrachtung mögen diese Werte als nicht ungünstig erscheinen. Wenn man aber erfährt, daß 90 - 100 % aller tiefen Thrombosen durch das sogenannte postthrombotische Syndrom belastet sind, erscheinen obige Zahlen in einem anderen Lichte (33). Bei 80 % der Patienten, die eine tiefe Thrombophlebitis durchgemacht haben, entstehen Ödeme; diese führen dazu, daß es in 40 % dieser Fälle zu einem Ulcus varicosum kommt (33). 30 % dieser Patienten werden Rentenempfänger! (33).
Nach NIEDNER und JÄGER läßt sich durch die prophylaktische Anwendung von Antikoagulantien die postoperative Thrombosehäufigkeit signifikant senken. Auch andere Autoren vertreten diese Ansicht (45, 56, 79, 50). Diese Tatsache allein würde nach unserer Meinung eine generelle Antikoagulantien-Prophylaxe auch finanziell tragbar erscheinen lassen. Denn die Kosten für den Laboraufwand und die Antikoagulantien selbst sind bestimmt nicht höher als die Kosten für die Renten.

Über den Wert der Antikoagulantien-Prophylaxe zur Verhütung von postoperativen Embolien und tödlichen Lungenembolien sind die Meinungen geteilt: NIEDNER und JÄGER kamen nach statistischer Auswertung vieler Arbeiten zu dem Ergebnis, daß das Auftreten von Embolien nur im Bereich des Zufälligen liegt. Andere Autoren hingegen meinen, daß auch die Embolierate signifikant gesenkt werden könnte (50, 64, 74). In der Gynäkologie und der operativen Geburtshilfe ist die Sachlage etwas klarer. Es gibt nur Wenige, die eine Antikoagulantien-Prophylaxe ablehnen (52). Die Diskussion

geht vielmehr darum, ob man die postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe generell oder gezielt anwenden soll (78).

Vielen ist die generelle Antikoagulantien-Prophylaxe zu aufwendig und mit zu hohen Gefahren verbunden; sie bestimmen anhand von Punkte-Tabellen den Grad der Thrombo-Embolie-Gefährdung und antikoagulieren gezielt (15, 33, 40). Andere Autoren sind der Ansicht, daß dies nicht möglich ist und befürworten eine generelle postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe. Sie tun dies auch, weil gerade in der Gynäkologie und operativen Geburtshilfe die Thrombo-Embolie-Frequenz besonders hoch ist (1, 7, 64, 70). STORM in Kopenhagen und BRÄUTIGAM (5) in Bremen führen bei besonders gefährdeten Patientinnen die Operationen unter Gerinnungshemmung durch. Ihre Ergebnisse sind sehr gut und die sogenannten Frühembolien in den ersten Tagen nach der Operation, die durch die übliche postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe nicht verhindert werden können, scheinen auszubleiben.

KRÜGER und KRAMER antikoagulieren bei allerdings allgemein-chirurgischen Patienten über 50 Jahren generell, bei Pantienten zwischen 30 und 50 Jahren gezielt (34). Vielen Berichten zufolge nimmt nämlich die Thrombo-Embolie-Gefährdung mit dem Alter signifikant zu.
Wir haben uns an der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar für eine generelle postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit Antikoagulantien entschieden. Zusammen mit den obengenannten Autoren glauben wir nicht, daß es möglich ist, die Thrombo-Embolie-Gefährdung des einzelnen Patienten anhand von Tabellen sicher zu bestimmen. Genau wie JUNGHANS oder NIEDNER et al. halten wir das Frühaufstehen allein für keine ausreichende Prophylaxe (27, 57).

3. Die Pathogenese der thrombo-embolischen Erkrankung

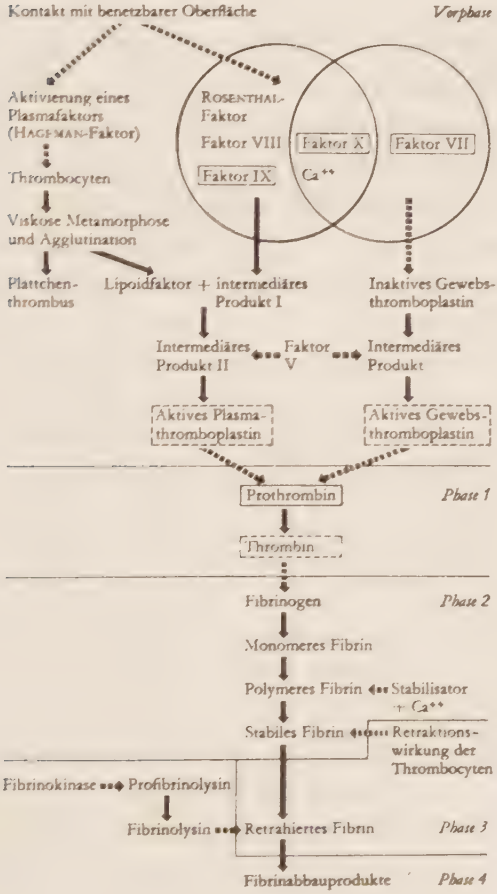
Die Pathogenese der thrombo-embolischen Erkrankungen wird auch heute noch mit der Virchow'schen Trias erklärt. Vermehrtes Gerinnungspotential, Verlangsamung der Blutströmung und die Schädigung der Gefäßwand sind demnach die Ursachen der Thrombo-Embolie.
Gegen die Schädigung der Gefäßwand sind wir therapeutisch machtlos. Die Verlangsamung der Blutströmung und die Hyperkoagulabilität des Blutes können wir durch Infusionstherapie und die Kombination der konservativen und der antikoagulierenden Maßnahmen verhindern.
Nach MATIS et al. wirken schon die konservativen Maßnahmen im Sinne einer Senkung der Hyperkoagulabilität: Im Organismus findet kontinuierlich und ubiquitär ein unterschwelliger lebensnotwendiger Gerinnungsvorgang, die sogenannte latente Gerinnung, statt. Dadurch wird jederzeit und überall Faktor 9 aktiviert. Die aktivierten Zwischenprodukte werden von Leber, Milz und Retikuto-Endothelialem System aus dem Blut geklärt und inaktiviert. So entspricht jede Hypozirkulation auch einer echten Hyperkoagulabilität, da ja in der Zeiteinheit weniger Acceleratoren der Gerinnung inaktiviert werden (35, 47, 50). Gegen die Hypozirkulation aber wenden sich die konservativen Maßnahmen wie Beinehochlagern, Frühaufstehen usw. ... Durch die Applikation von Antikoagulantien wirken wir nun noch weiter im Sinne einer Hypokoagulabilität, denn durch die Antikoagulantien wird die Synthese der für die Blutgerinnung wichtigen Faktoren F 2, F 7, F 9 und F 10 gehemmt.
Wir sind also bemüht, an allen therapeutisch erreichbaren Punkten anzugreifen. Daß das Problem der Pathogenese der Thrombo-Embolie weit vielschichtiger ist als hier angedeutet, geht daraus hervor, daß die Emboliehäufigkeit statistisch signifikant durch durchziehende Wetterfronten erhöht wird (65). Wir kennen zwar eine Menge begünstigender Faktoren, den eigentlichen Grund und die auslösende Ursache für eine Embolie kennen wir aber nicht. Ist einmal eine Embolie eingetreten, so sind wir mit unserer Therapie ziemlich machtlos, es sei denn, man

ist darauf eingerichtet, eine sofortige fibrinolytische Behandlung durchzuführen. Von dieser Behandlung glauben mehrere Autoren, gute Erfolge bei der Lungenembolie gesehen zu haben (6, 29). Leider ist es aber so, daß 30 - 70 % aller Lungenembolien gar nicht als solche erkannt werden (33). Obwohl 90 % aller tödlichen Lungenembolien vor dem Exitus Warnungszeichen aufweisen, werden nur 20 % der Thrombosen, die diesen tödlichen Lungenembolien vorausgehen, frisch erfaßt.

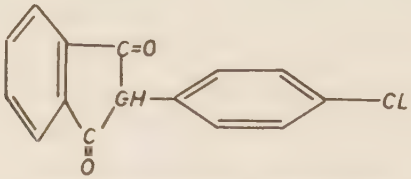
MAYER berichtet aus Tübingen, daß 9/10 der Kranken, die an einer Lungenembolie verstarben, ad exitum kamen, bevor eine Therapie eingeleitet bzw. wirksam werden konnte (50). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen möchten wir uns noch einmal zu einer generellen postoperativen Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit Antikoagulantien bekennen.

4. Pharmakologie des Indalitan

Bevor wir die Pharmakologie des Indalitan besprechen, sei kurz anhand eines Schemas das Zusammenwirken der einzelnen Faktoren bei der Blutgerinnung dargestellt: (Aus Documenta GEIGY, Wissenschaftl. Tabellen, Pg. 552)



Als Antikoagulans benützen wir das Indalitan (G 25766) der Firma Geigy. Es ist ein Indandionabkömmling mit folgender Konstitutionsformel:



2-p-chlor-phenyl-1, 3-indandion

Obwohl es mit dem Phenylindandion bis auf das C1-Atom identisch ist, konnten wir bei unseren nahezu 1400 Patienten keine der dem Phenylindandion zugeschriebenen Wirkungen beobachten (62). Auch von LUND, SESSNER et al. und DAM et al. wird von keinen derartigen Nebenwirkungen berichtet (9, 42, 69). Die Verträglichkeit war immer gut. Indalitan verdrängt das Vitamin K 1 aus den Fermentsystemen der oxydativen Phosphorylierung in der Leberzelle. Dadurch wird die Synthese von Faktor 2, Faktor 7, Faktor 9 und Faktor 10 gehemmt (44). Faktor 7, der nur an der Bildung der Gewebsthrombokinase, des sogenannten Extrinsic Systems, beteiligt ist, wird am schnellsten vermindert. Nach 2, spätestens 4 Tagen befindet sich der für den Thromboseschutz wichtigere Faktor 10 innerhalb der therapeutischen Norm von etwa 30 % Prothrombinzeit nach Quick (54, 62). Indalitan hat gegenüber den Dicumarolen eine besonders geringe Kumulationstendenz. Seine Wirkungsdauer ist länger als die des Monocumarols Syntrom, aber kürzer als die der Dicumarole. Die Normalisierung der Blutgerinnung nach Absetzen erfolgt schnell. Die akute Toxität von Indalitan ist etwas geringer als die von reinem Phenylindandion (54). Es ist fünfzigmal wirksamer als einfaches Phenylindandion. Eine Tablette G 25766 enthält 4 mg Wirksubstanz. Als Antidot ist wie bei den Dicumarolen und Indandionen das Vitamin K 1 wirksam (30, 77). Alle obengenannten Autoren berichteten über eine allgemein gute Einstellbarkeit der Patienten.

5. Die Bedeutung und Bewertung des Quickwertes

Zur Kontrolle und Steuerung der Gerinnungshemmung bedienen wir uns der heute am gebräuchlichsten Methode, der 1935 von QUICK angegebenen "Prothrombinzeit" (63). Sie beruht im Prinzip darauf, daß zu einem intakten Gerinnungssystem (Citratplasma) ein Thrombokinase-Präparat und Ca-Ionen im Überschuß zugegeben werden. Die in der Zeiteinheit sich bildende Thrombinmenge ist proportional dem Gehalt des Plasmas an Prothrombin und Faktor 5 und umgekehrt proportional dem Antithrombintiter. Die Gerinnung tritt ein, wenn eine genügende Menge Prothrombin entstanden ist, um die Reaktion Fibrinogen-Fibrin in Gang zu setzen. Da hierzu nicht alles vorhandene Prothrombin in Thrombin umgewandelt werden muß, ist diese Funktion nicht mehr linear von dem Prothrombingehalt des Plasmas abhängig (54). Im Jahre 1954 wurde auf der Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie der Ausdruck "Prothrombinzeit" durch den Ausdruck "Thromboplastinzeit" ersetzt. Aus zwei Gründen möchten wir an dem Ausdruck "Prothrombinzeit" festhalten:

1. hat er historische Bedeutung und ist auch heute noch in der Literatur und in der Klinik allgemein üblich,
2. haben Untersuchungen von MONTIGEL ergeben, daß die von uns verwendete Thrombokinase Geigy (G 23787) tatsächlich nur den Prothrombingehalt des Plasmas sehr empfindlich registriert, Änderungen des Faktor 7-Gehaltes aber sehr wenig und solche von Faktor 5 gar nicht erfaßt (53).

Man nimmt an, daß Faktor 7 ausschließlich an der Bildung von Gewebsthrombokinase beteiligt ist, die Faktoren 8, 9, 11 und 12 ausschließlich an der Bildung von Blutthrombokinase. Faktor 10, Faktor 5 und Ca-Ionen sind als gemeinsame Reaktionspartner an der Bildung von Gewebs- und Blutthrombokinase beteiligt (17).

Benützt man zur Bestimmung der Prothrombinzeit Hirnthrombokinase, so registriert man nach GROSS und VOSS in erster Linie den Faktor 7-Gehalt des Plasmas; den gleichen Autoren zufolge erfaßt man mit Lungenthrombokinase mehr den Faktor 10-Gehalt (23). Unter Dicumarol (analogen) sinkt am schnellsten Faktor 7 ab; er hat auch von allen Gerinnungsfaktoren die kürzeste Halbwertzeit (5 Stunden). MATIS et al. meinen, daß der schnelle Abfall des Quick-Wertes 12 - 36 Stunden nach Applikation der Dicumarol (analogen) wegen der besonderen Faktor 7-Empfindlichkeit der verwendeten Gehirnthrombokinase dem schnellen Faktor 7-Abfall entspricht (47). Da Faktor 7, wie oben erwähnt, an der Bildung der Gewebsthrombokinase beteiligt ist, ist der Quick-Wert in diesen ersten 12 - 36 Stunden eher ein Maß der Blutungsgefahr als des Thromboseschutzes. Faktor 9 und Faktor 10, durch deren Verminderung die Dicumarolanaloge den endogenen Blutgerinnungsmechanismus beeinflussen, haben eine längere Halbwertzeit (50 - 60 Std.) als Faktor 7. Heute vermutet man, daß ein Thrombo-Embolie-Schutz erst parallel der Faktor 10 Verminderung einsetzt (3). Nach MATIS et al. tastet man sich mit der entsprechenden Thrombokinase an "der unteren Grenze der Blutungsgefahr entlang" (47). Es erscheint uns interessant, daß die von uns verwendete Thrombokinase Geigy besonders empfindlich auf den Prothrombingehalt des Plasmas reagiert. Erst in jüngster Zeit erschien eine Arbeit von VOSS, in der der Autor annimmt, daß das Prothrombin durch einen Eiweißkomplex dargestellt wird, der neben Faktor 7, Faktor 9 und Faktor 10 auch das Thrombin in einer durch den Einbau in diesen Komplex inaktiven Form umfaßt. Durch die Auslösung des Reaktionsablaufes bei der Gerinnung würde dieser Komplex aufgespalten (86).

Wäre das nicht ein Hinweis dafür, daß mit dem sogenanntenProthrombinkomplex bei der Prothrombinzeit nach Quick doch auch eine Thrombosegefährdung erkannt werden könnte? Einige Autoren verneinen dies (17, 50). Wie dem auch sei, wir wollten an dieser Stelle nur die Problematik der Gerinnungstheorie und die verschiedenen Ansichten über die Prothrombinzeit andeuten.

Trotz aller Einwände wird der Quickwert zur Überwachung der Gerinnungshemmung als ausreichend und optimal anerkannt (22). Nach GROSS und VOSS (23) hat die Prothrombinzeit nach Quick folgende Vorteile:

Sehr einfache Handhabung, geringe Empfindlichkeit gegen Kontaktaktivierung und relativ niedrige Kosten. Voraussetzungen für konstante Ergebnisse sind:

1. tägliche Blutentnahme zur selben Zeit
2. Bestimmung innerhalb von 4 Stunden nach der Blutentnahme
3. Zentrifugieren mit stets gleicher Zeit, Temperatur und Drehzahl
4. Gutes Homogenisieren der Thrombokinase
5. Ausreichend aktive Gewebsthrombokinase und
6. optimaler C a-Zusatz.

Als Fehlerquellen beim Routinebetrieb sind zu nennen:

Teilgerinnung mit kaum sichtbaren Gerinseln, Zitratbeimischung und hämolytische Plasmen. An unserer Klinik gehen wir nach der von der Geigy-AG zur Verwendung der Thrombokinase Geigy angegebenen modifizierten Methode nach Quick vor.

B. AUSWERTUNG DES EIGENEN KRANKENGUTES.

1. Methodik der Thrombo-Embolie-Prophylaxe an der Universitäts-klinik Homburg/Saar

Bei der Antikoagulantien-Prophylaxe gehen wir routinemäßig vor: In der Frühe des 4. postoperativen Tages wird zum ersten Mal Blut zur Bestimmung des Quick-Wertes abgenommen. Nach dem Ergebnis dieser Bestimmung richtet sich die Höhe der Initialdosis Indalitan, die noch am gleichen Morgen verabreicht wird.
Liegt der Quick-Wert zwischen 90 und 100 %, so erhält die Patientin 4 Tabletten, liegt er darunter, erhält sie entsprechend weniger.
Aus mehreren Gründen liegt der Spontan-Quick-Wert oft nicht bei 100 %. Durch die bei uns angewandte Thiobarbiturat-Narkose-Einleitung wird der Quick-Wert auch ohne Antikoagulantien erniedrigt; unabhängig von der Narkoseart wird in der überwiegenden Zahl der Fälle ein spontaner Abfall der Prothrombinzeit in den ersten zwei Tagen nach der Operation beobachtet; einige Patienten haben auch normalerweise einen Quick-Wert, der unter 100 % liegt. Bei besonders gefährdeten Patientinnen begann die Antikoagulantien-Prophylaxe schon am 3. Tag post operationem. So auch bei 13 Sectiones caesareae.
Zusätzlich zur Antikoagulantien-Prophylaxe führen wir auch die konservative Thrombo-Embolie-Prophylaxe durch:
Vor der Operation werden die Beine gewickelt. Während und nach der Operation wird auf exakten Flüssigkeits- und Blutersatz geachtet. Noch am Operationstag stellt sich die Patientin mit Hilfe des Pflegepersonals einmal vor das Bett. An den darauf folgenden Tagen verläßt die Patientin zweimal täglich für kurze Zeit das Bett. Am ersten postoperativen Tag beginnt unter der Anleitung einer Krankengymnastin die passive und aktive Bewegungsgymnastik der Extremitäten sowie die Atemgymnastik; die Gymnastik wird täglich bis zum Termin des endgültigen Aufstehens durchgeführt.

2. Die Aufteilung der Operationen mit Antikoagulantien-Prophylaxe

In der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar wurden in der Zeit vom 1.1.1960 bis 31.12.1966 insgesamt 1396 Operationen durchgeführt, die postoperativ eine Antikoagulantien-Prophylaxe mit Indalitan erhielten. Die Gesamtzahl der Operationen war wesentlich höher, denn alle Operationen, bei denen die Patientinnen nach 3 4 Tagen wieder aufstehen konnten, sowie einige Sectiones caesareae wurden nicht antikoaguliert.

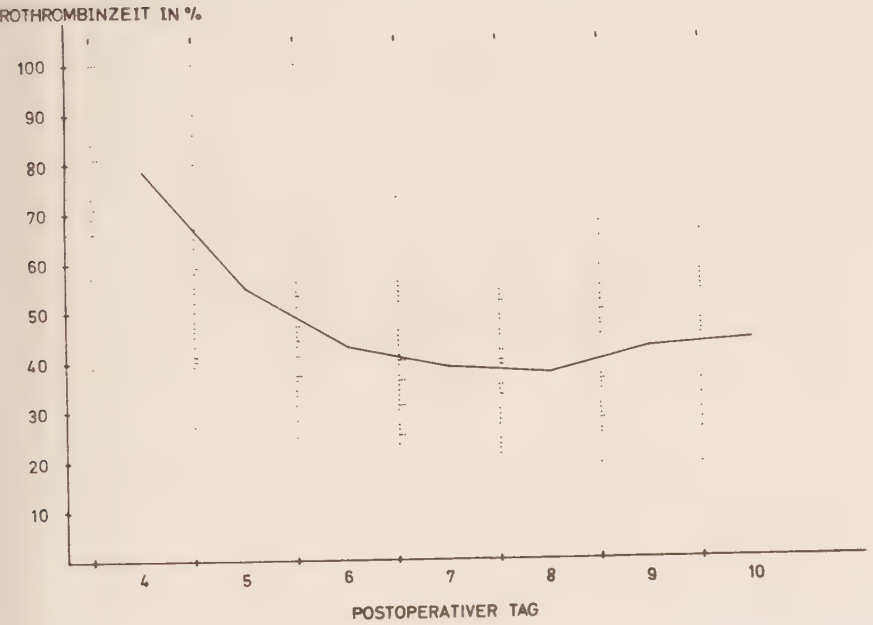
Bei Sectiones caesareae stillen wir in den letzten Jahren grundsätzlich ab. Damit wollen wir der Mutter nach dem schweren Eingriff die größtmögliche Schonung gewähren. Gleichzeitig entfällt für uns auch die Frage einer prophylaktischen Vitamin K 1-Gabe an den Säugling. Denn es ist zweifellos so, daß Indandionderivate in geringsten Mengen in die Milch gelangen und beim Säugling eine hämorrhagische Diathese hervorrufen können (37, 61, 71, 72).

Im einzelnen ergab sich folgende Aufteilung der Operationen, die eine postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe erhielten:

1. Operationen nach Wertheim und Wertheim-Meigs	38
2. Abdominale Totalexstirpationen u. supravaginale Uterusamputationen ± Adnexe	486
3. Vaginale Totaloperationen ± Adnexe	60
4. Abdominale Totaloperationen ± Adnexe ± Plastiken Vaginale Totaloperationen ± Adnexe ± Plastiken	64
5. Vaginale Plastiken; Urethral-Plastiken; Fistel-Plastiken; Kolpokleisis	266
6. Laparotomien (einschließlich Adnex-Operationen, Antefixationen; Marshall-Marchetti; Appendektomien; Anus-praeter)	267
7. Sonstige Operationen	26
8. Sectiones caesareae	189
	1396

Um das Verhalten der Prothrombinzeiten bei den einzelnen Operationstypen genau darzustellen, haben wir die folgenden Kurven aufgestellt; bei ihrer Interpretation ist zu beachten: Jeder Punkt stellt die Prothrombinzeit einer Patientin dar. Der Zahlenwert wird an der Ordinate abgelesen. Der Tag, an dem sie bestimmt wurde, wird der Abszisse entnommen. Wir glauben, daß diese Darstellung mehr über die Steuerung einer Antikoagulantien-Prophylaxe aussagt, als die einfache Bekanntgabe des arithmetischen Mittelwertes aller Prothrombinzeiten am entsprechenden postoperativen Tag. Dennoch haben wir auch durch die ausgezogene Kurve die arithmetischen Mittelwerte dargestellt. Sie liegen jeweils an den Wendepunkten dieser Kurve. Wir waren bemüht, die Prothrombinzeiten nicht unter 30 % der Norm zu erniedrigen in der Vorstellung, damit die Blutungsgefahr zu verringern. Wir wissen, daß wir uns damit außerhalb des vor allem von internistischer Seite geforderten sogenannten therapeutischen Bereichs befanden und uns auch dem Vorwurf aussetzten, durch eine sogenannte Unterdosierung der Antikoagulantien die Thrombo-Embolie gerade zu fördern. Wie MAYER und MATIS experimentell feststellen konnten, tritt durch "unterschwellige" Dosen von Antikoagulantien keine Thrombo-Embolie-Förderung ein (51).

3. Das Verhalten der Prothrombinzeit in Abhängigkeit vom Operationstyp und postoperativen Tag einschließlich der Komplikationen des jeweiligen Operationstyps und der Altersverteilung.



Operationen nach Wertheim u. Wertheim-Meigs

Die Kurve zeigt eine breite Streuung der Ausgangswerte der Prothrombinzeit. Es gelingt aber, die Werte schon nach zwei Tagen kräftig zu senken. Auch die Streuung der Prothrombinzeit wird verringert. Am 9. und 10. Tag wird die Streuung wieder breiter. Das arithmetische Mittel aller Prothrombinzeiten erreicht mit 37, 6 % am 8. Tag post operationem seinen Tiefstwert. Die Aussagekraft der arithmetischen Mittelwerte ist nicht sehr groß, da die Gesamtzahl der Fälle (38) gering ist.

Altersverteilung:

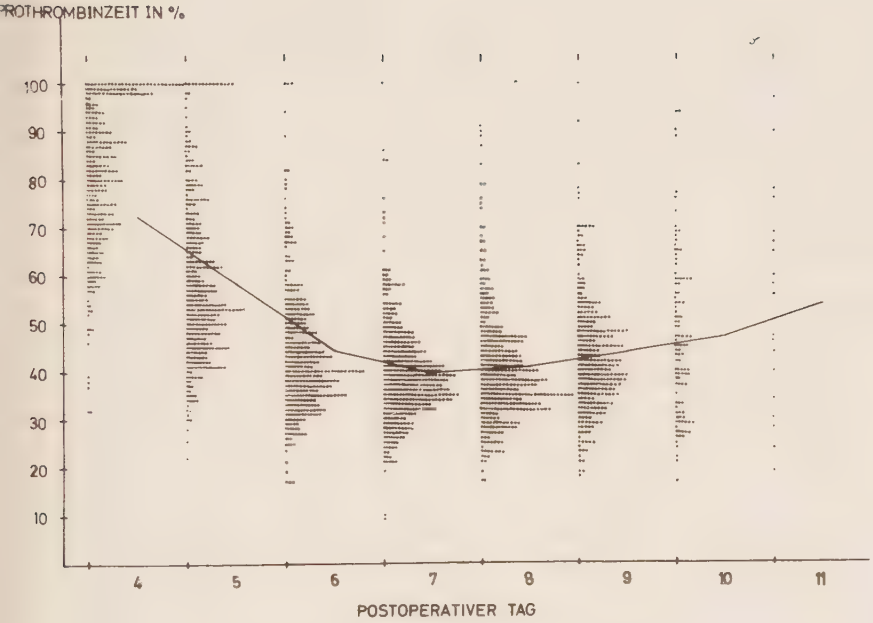
20 - 29 Jahre	3 Fälle
30 - 39 "	9 "
40 - 49 "	15 "
50 - 59 "	8 "
60 - 69 "	1 Fall

Komplikationen:

a) Nachblutungen	0
b) leichte Thrombosen	3

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert	Thrombose-gefährdet
759/66	61	Wertheim	5.	32 %	ja
506/62	50	"	4.	81 %	ja
616/61	42	"	8.	39 %	ja

c) Schwere Thrombosen	0
d) Embolien	1



Abdominale Totalexstirpationen ± Adnexe;
Supravaginale Totaloperationen ± Adnexe;

Schon am 5. Tag post operationem ist es gelungen, die zu Beginn der Prophylaxe recht breite Streuung der Prothrombinzeiten zu verringern. Vom 6. und 9. Tag liegen die Prothrombinzeiten relativ eng zusammen. Starke Abweichungen nach oben erklären sich dadurch, daß bei einigen Patientinnen aus besonderen Gründen die Prophylaxe später begann. Erst am 10. und 11. Tag post operationem mit Auslaufen der Prophylaxe wird die Streuung der Prothrombinzeiten wieder recht groß. Der Tiefstwert des arithmetischen Prothrombinzeit-Durchschnitts war mit 39,2 % Prothrombinzeit am 7. Tag post operationem.

Altersverteilung:

20 - 29 Jahre	6	Fälle
30 - 39 "	129	"
40 - 49 "	231	"
50 - 59 "	93	"
60 - 69 "	24	"
70 - 79 "	3	"

Komplikationen:

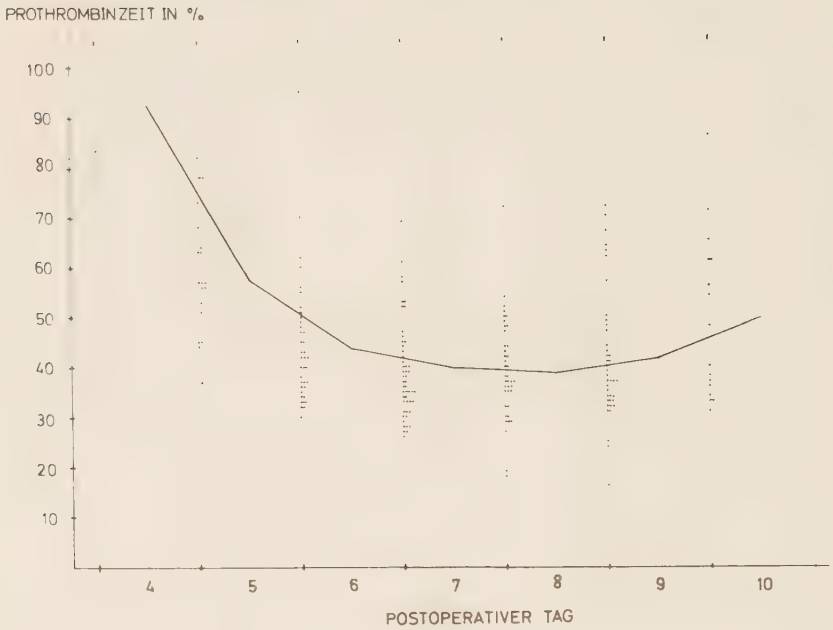
a) Nachblutungen 20

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert
195/65	48	s. o.	16	67 %
213/64	38	"	7	43 %
249/64	41	"	5	70 %
67/63	41	"	11	n. b.
313/63	42	"	17	n. b.
330/63	36	"	7	45 %
433/63	37	"	7	28 %
775/63	49	"	11	n. b.
333/62	37	"	8	31 %
611/62	37	"	11	n. b.
590/62	33	"	9	33 %
746/62	38	"	5	65 %
151/61	47	"	8	42 %
203/61	45	"	7	50 %
314/61	43	"	7	33 %
698/61	38	"	11	n. b.
137/60	32	"	6	44 %
142/60	43	"	8	32 %
433/60	53	"	8	22 %
827/69	49	"	7	39 %

b) Leichte Thrombosen 20

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert	Thrombose-gefährdet
314/60	56	s. o.	7	28	nein
426/60	54	"	11	n. b.	ja
445/60	50	"	7	34 %	ja
821/60	42	"	7	34 %	ja
912/60	63	"	7	34 %	ja
103/61	46	"	6	46 %	ja
137/61	47	"	8	n. b.	ja
550/61	51	"	7	46 %	nein
763/61	46	"	7	n. b.	nein
824/61	30	"	4	84 %	nein
757/61	49	"	5	n. b.	ja
800/61	42	"	3	n. b.	ja
881/61	56	"	5	43 %	ja
866/61	40	"	5	56 %	ja
258/62	51	"	3	n. b.	nein
294/62	49	"	4	n. b.	ja
925/63	39	"	3	n. b.	ja
282/64	34	"	10	n. b.	nein
385/64	43	"	9	54 %	ja
689/64	37	"	3	n. b.	ja
81/65	45	"	10	n. b.	nein
187/66	56	"	7	44 %	ja
88/66	44	"	7	33 %	nein
28/66	55	"	7	31 %	nein
573/66	49	"	10	n. b.	nein
652/66	47	"	1	n. b.	ja
885/66	41	"	6	31 %	ja
202/65	41	"	15	n. b.	ja
c) Schwere Thrombosen			2		
885/64	65	"	14	n. b.	ja
251/60	51	"	7	34 %	ja
d) Embolien			2		
445/62	56	"	22	n. b.	ja
504/64	41	"	11	n. b.	ja

Gesamtkomplikationen: 52



Vaginale Totalexstirpationen ± Adnexe

Hier lag der arithmetische Prothrombinzeit-Durchschnitt mit 92, 5 % am ersten Tag der Prophylaxe relativ hoch. Er sinkt aber unter Verkleinerung der Streuung rasch ab und erreicht am 8. Tag post operationem den Tiefstwert mit 38, 8 %. Auch hier sind, bedingt durch die kleine Zahl der Fälle (60), die einzelnen Prothrombinzeiten aussagekräftiger als die Kurve der arithmetischen Mittelwerte.

Altersverteilung:

30 - 39 Jahre	11 Fälle
40 - 49 "	25 "
50 - 59 "	20 "
60 - 69 "	4 "

Komplikationen:

a) Nachblutungen 5

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. o.	Quick-Wert
628/62	50	s. o.	7	33 %
224/63	53	"	6	55 %
340/63	51	"	7	31 %
850/65	39	"	10	70 %
789/65	41	"	9	70 %

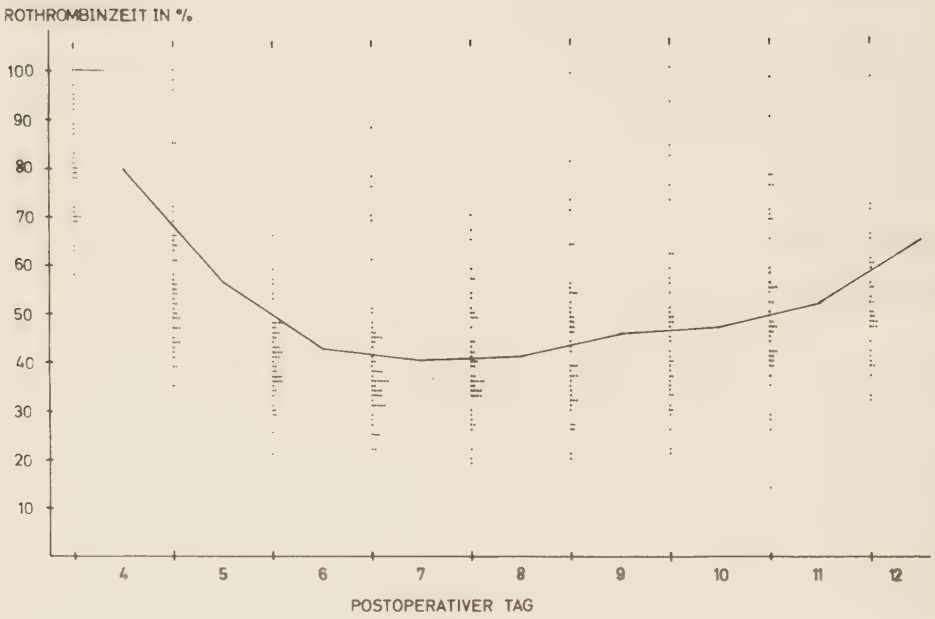
b) Leichte Thrombosen 1

					Thrombose-gefährdet
539/61	40	"	3	n. b.	nein

c) Schwere Thrombosen 0

d) Embolien 0

Gesamtkomplikationen: 6



Abdominale Totalexstirpationen ± Adnexe ± Plastiken
Vaginale Totalexstirpationen ± Adnexe ± Plastiken

Diese Kurve zeigt deutlich, daß es nicht immer gelingt, die Antikoagulantien Prophylaxe wunschgemäß zu steuern. Abgesehen vom 6. postoperativen Tag ist die Streuung der Prothrombinzeiten immer sehr weit. Die Kumulationstendenz um den Mittelwert ist gering. Der arithmetische Prothrombinzeit Durchschnitt erreicht am 7. postoperativen Tag seinen Tiefstwert mit 40, 2 %. Durch die Größe der Eingriffe bedingt dauerte die Prophylaxe bis zum 12. Tag post operationem.

Altersverteilung:

30 - 39 Jahre	7 Fälle
40 - 49 "	35 "
50 - 59 "	19 "
60 - 69 "	2 "
70 - 79 "	1 Fall

Komplikationen:

a) Nachblutungen 7

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert
57/63	50	s. o.	7	40 %
488/63	38	"	8	57 %
807/63	41	"	6	35 %
535/62	58	"	8	36 %
549/62	44	"	9	64 %
301/60	51	"	11	60 %
587/60	43	"	12	50 %

b) Leichte Thrombosen 5

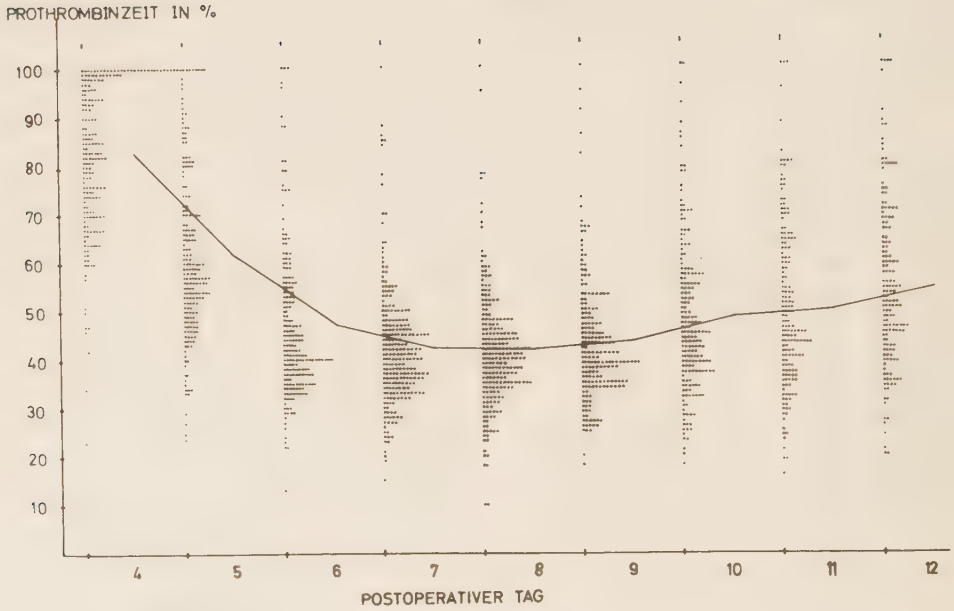
					Thrombose-gefährdet
227/66	55	"	6	43 %	ja
438/65	43	"	7	33 %	ja
512/65	55	"	13	40 %	ja
232/62	54	"	6	30 %	ja
853/62	52	"	4	100 %	ja

c) Schwere Thrombosen 0

d) Embolien 3

628/66 "
546/73
545/60 5

Gesamtkomplikationen: 15



Vaginale Plastiken; Urethral-Plastiken; Fistel-Plastiken; Kolpokleisis

Die Anfangsstreuung der Prothrombinzeiten ist recht breit. Es gelingt aber rasch, eine relativ gute Kumulation um den Mittelwert zu erzielen. Erst am 10. Tag post operationem wird die Streuung wieder sehr groß. Die ganze Zeit über gibt es Prothrombinzeiten von 100 %. Es läßt sich bei vaginalen Eingriffen, die besonders stark durch Nachblutungen belastet sind, nicht vermeiden, daß das Antikoagulans einmal abgesetzt werden muß und die Prothrombinzeit dann wieder bis auf 100 % ansteigt. Der arithmetische Prothrombinzeit-Durchschnitt erreichte am 8. Tag post operationem mit 41, 8 % seinen Tiefstwert.

Altersverteilung:

20 - 29 Jahre	8 Fälle
30 - 39 "	50 "
40 - 49 "	67 "
50 - 59 "	86 "
60 - 69 "	45 "
70 - 79 "	10 "

Komplikationen:

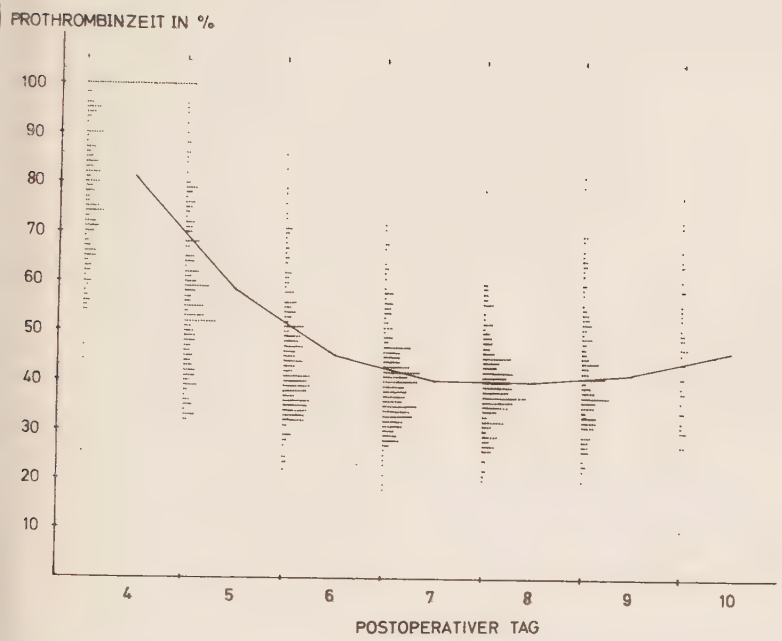
a) Nachblutungen 26

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert
112/60	30	s. o.	6	37 %
146/61	52	"	7	46 %
334/61	70	"	6	34 %
230/61	50	"	9	35 %
329/61	61	"	7	36 %
572/61	35	"	8	40 %
512/61	35	"	6	50 %
833/61	57	"	8	n. b.
73/62	55	"	8	31 %
74/62	58	"	6	44 %
72/62	46	"	9	40 %
176/62	30	"	4	68 %
213/62	38	"	8	21 %
727/62	32	"	8	52 %
740/62	55	"	9	41 %
137/63	55	"	8	31 %
1/63	40	"	8	38 %
112/63	75	"	7	42 %
138/63	54	"	8	44 %
9/64	25	"	7	54 %
79/64	38	"	6	45 %
170/64	38	"	11	46 %
344/64	44	"	8	35 %
560/64	40	"	11	64 %
25/65	28	"	15	n. b.
284/66	48	"	10	34 %

b) Leichte Thrombosen: 23

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert	Thrombose-gefährdet
91/60	53	s. o.	7	44 %	ja
209/61	37	"	7	37 %	nein
140/61	49	"	3	n. b.	ja
540/61	53	"	4	79 %	ja
392/61	66	"	9	53 %	ja
581/61	37	"	5	100 %	nein
806/61	51	"	6	97 %	nein
830/61	61	"	1	n. b.	ja
247/62	59	"	7	40 %	ja
240/62	55	"	5	60 %	ja
297/62	57	"	7	33 %	nein
538/62	36	"	8	35 %	ja
449/63	58	"	1	n. b.	ja
615/63	46	"	16	n. b.	nein
412/64	43	"	14	n. b.	ja
783/64	54	"	8	58 %	ja
906/64	61	"	13	n. b.	ja
920/65	59	"	5	47 %	nein
239/66	40	"	8	34 %	ja
242/66	49	"	4	67 %	ja
415/66	64	"	2	n. b.	ja
498/66	54	"	6	30 %	ja
789/66	50	"	12	71 %	ja
c) Schwere Thrombosen 3					
655/61	60	"	9	30 %	ja
692/62	64	"	n. b.	n. b.	ja
218/65	39	"	9	45 %	nein
d) Embolien 2					
446/60		"	5	79 %	nein
340/65	61	"	12	54 %	(Verdacht auf apoplektischen Insult)

Gesamtkomplikationen: 54



Laparotomien (einschl. Adnex-Operationen; Antefixationen; Marshall-Marchetti; Appendektomien; Anus-praeter)

Es zeigt sich eine schnelle Verminderung der Anfangsstreuung der Prothrombinzeit. Der Tiefstwert des arithmetischen Prothrombinzeit-Durchschnitts wird mit 40, 2 % am 8. postoperativen Tag erreicht. Er betrug am 7. Tag post operationem schon 40, 3 % und stieg auch bis zum 10. Tag nur sehr langsam auf 46, 5 % an. Allerdings ist die Streuung am 10. Tag post operationem schon wieder sehr weit.

Altersverteilung:

10 - 19 Jahre	13 Fälle
20 - 29 "	92 "
30 - 39 "	108 "
40 - 49 "	26 "
50 - 59 "	14 "
60 - 69 "	9 "
70 - 79 "	5 "

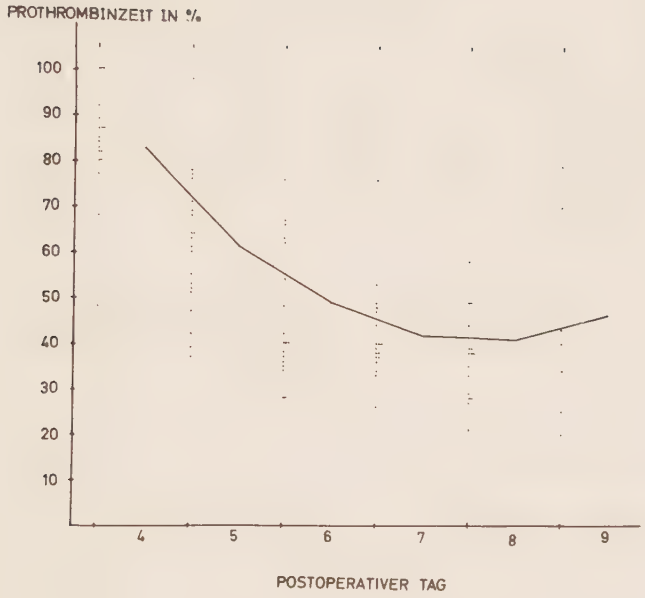
Komplikationen:

a) Nachblutungen 8

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert	
377/61	18	s. o.	6	40 %	
430/61	26	"	9	37 %	
642/62	36	"	5	62 %	
709/62	28	"	10	34 %	
792/62	67	"	10	40 %	
247/63	39	"	5	45 %	
813/65	30	"	8	40 %	
963/65	18	"	9	n. b.	
b) Leichte Thrombosen 13					Thrombose-gefährdet
499/60	38	"	15	n. b.	ja
550/60	30	"	5	n. b.	ja
835/60	24	"	8	29 %	ja
97/61	50	"	3	n. b.	ja
107/61	39	"	6	29 %	ja
776/61	37	"	7	50 %	nein
815/61	33	"	5	79 %	ja
527/62	34	"	13	n. b.	ja
587/62	37	"	6	42 %	ja
366/64	77	"	12	n. b.	nein
300/64	55	"	8	40 %	ja
404/65	40	"	10	30 %	nein
702/66	32	"	9	31 %	nein
c) Schwere Thrombosen 2					
218/60	62	"	10	73 %	ja
236/65	72	"	19	n. b.	ja
d) Embolien 3					
266/61	33	"	17	n. b.	nein
902/63	51	"	15	n. b.	ja
248/64	66 x)	"	4	78 %	ja

Gesamtkomplikationen: 26

x) Herzinfarkt! 4. Tag p. op.



Sonstige Operationen

Die Zahl der Fälle ist gering (26). Die Streuung der Prothrombinzeiten ist recht weit. An keinem Tag kann eine befriedigende Kumulation der Prothrombinzeit-Werte erzielt werden. Der Tiefstwert des arithmetischen Prothrombinzeit-Durchschnitts wird am 8. Tag post operationem mit 40, 8 % erreicht.

Altersverteilung:

10 - 19 Jahre	1 Fall
30 - 39 "	3 Fälle
40 - 49 "	10 "
50 - 59 "	8 "
60 - 69 "	2 "
70 - 79 "	2 "

Komplikationen:

a) Nachblutungen 0

b) Leichte Thrombosen 1

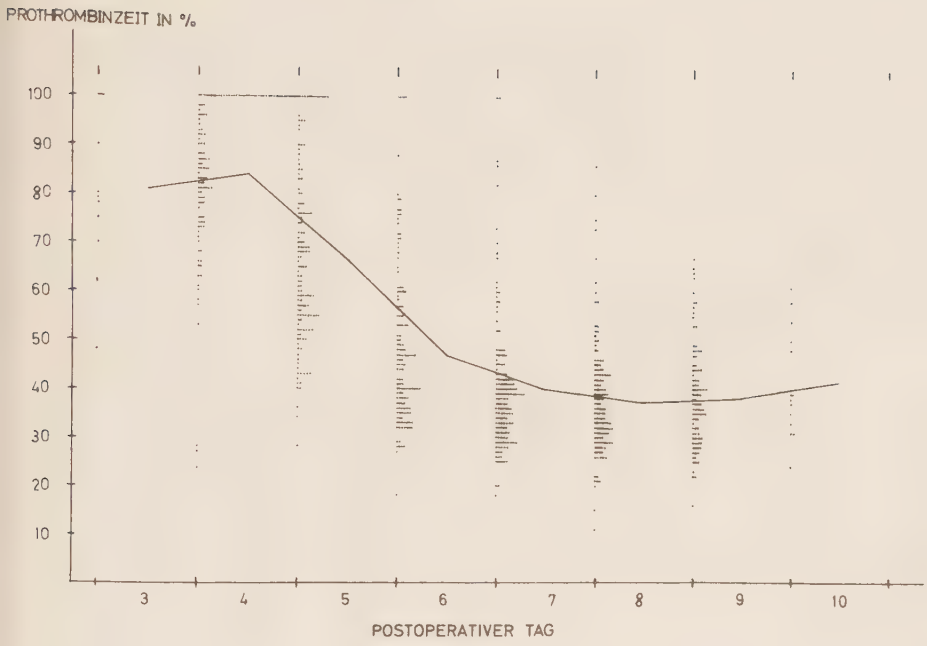
Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert	Thrombose-gefährdet
676/62	69	s. o.	4	n. b.	ja

c) Schwere Thrombosen o

d) Embolien 1

242/60	47	"	16	n. b.	nein

Gesamtkomplikationen: 2



Sectiones caesareae

Der arithmetische Prothrombinzeit-Durchschnitt steigt überraschend vom 3. zum 4. Tag post operationem von 81 % auf 84 % an. Das ist darauf zurückzuführen, daß am 3. Tag post operationem nur in einigen besonders gefährdet erscheinenden Fällen mit der Prophylaxe begonnen wurde. Die eigentliche Prophylaxe setzte auch hier generell am 4. Tag post operationem ein, wie auch an der Anzahl der Prothrombinzeiten zu erkennen ist. Die Streuung der Prothrombinzeiten bleibt über die ganze Zeit relativ weit. Der Tiefstwert des arithmetischen Prothrombinzeit-Durchschnitts wird am 8. Tag post operationem erreicht und beträgt 37,8 %. Er steigt nur langsam wieder an.

Altersverteilung:

10 - 19 Jahre	6 Fälle
20 - 29 "	84 "
30 - 39 "	81 "
40 - 49 "	18 "

Komplikationen:

a) Nachblutungen 0

b) Leichte Thrombosen 14

Fall	Alter	OP-Typ	Tag p. op.	Quick-Wert	Thrombose-gefährdet
212/60	35	sectio	8	50 %	nein
297/60	26	"	6	46 %	nein
48/61	21	"	6	50 %	nein
309/62	36	"	3	30 %	ja
138/63	39	"	4	74 %	nein
328/63	23	"	2	n. b.	nein
419/63	37	"	6	42 %	ja
534/63	44	"	6	45 %	ja
205/64	33	"	3	n. b.	ja
298/65	40	"	n. b.	n. b.	ja
310/65	43	"	7	33 %	nein
346/65	33	"	6	40 %	ja
543/65	26	"	1	n. b.	ja
530/66	29	"	15	n. b.	ja

c) Schwere Thrombosen 3

546/60	26	"	43	n. b.	ja
531/63	38	"	17	n. b.	nein
425/65	30	"	13	n. b.	ja

d) Embolien 1

130/60		"	7		

Gesamtkomplikationen: 18

Wie man aus den Kurven entnehmen kann, erreichten wir den von uns erwünschten Quick-Wert von 30 - 40 % in der Mehrzahl der Fälle am 3. bis 4. Tag nach Beginn der Antikoagulantien-Prophylaxe. Der Wiederanstieg nach Erreichen der Tiefstwerte erfolgte langsam. Nach KOLLER et al. ist das Maximum des Auftretens von Lungenembolien nach gynäkologischen Operationen am 7. Tag post operationem (33). In den meisten Fällen erreichten wir demnach an den Tagen höchster Embolie-Gefährdung die tiefsten Prothrombinzeiten. Der gleichartige Verlauf aller Kurven zeigt, daß es uns bei allen Operationstypen gelang, den von uns erwünschten Thrombo-Embolie-Schutz in gleicher Weise zu geben und zu steuern. Um den tiefsten Prothrombinwert zu erreichen, benötigten wir durchschnittlich 6 Tabletten Indalitan. Allerdings kann diese Zahl in Einzelfällen beträchtlich variieren.

C. KOMPLIKATIONEN

1. Nachblutungen

Insgesamt sahen wir 177 Komplikationen, das sind 12,7 % des Gesamtkollektivs. Es ereigneten sich 66 (4,73 %) Nachblutungen. Man sieht, daß es uns nicht gelungen ist, die Blutungsfrequenz durch Erhöhen des durchschnittlichen Prothrombinwertes unter die in der Literatur angegebenen Werte zu senken. Die vaginalen Plastiken sind, wie allgemein angegeben wird, auch bei uns am stärksten mit Nachblutungen belastet. Bemerkenswert ist es, daß die Blutungen nicht generell unterhalb eines gewissen Prothrombinwertes auftreten, sondern daß es bei jedem Prothrombinwert zu einer Blutung kommen kann. Dies spricht dafür, daß nicht alle Blutungen der Antikoagulantien-Prophylaxe zur Last gelegt werden können, worauf wir schon früher hingewiesen haben. In den meisten Fällen gelang es, die Blutung durch Absetzen des Antikoagulans und Gabe von Vitamin K 1 zum Stehen zu bringen. Nur in zwei Fällen war die Blutung so stark, daß wir je einmal 500 ml Blut übertragen mußten.

An dieser Stelle möchten wir auf einen leichten apoplektischen Insult hinweisen, der bei einer 61jährigen Patientin am 12. Tag nach einer vaginalen Plastik auftrat. Die Patientin hatte einen ihrem Alter entsprechenden Blutdruck und wies somit keine Kontraindikationen gegen eine Antikoagulantien-Prophylaxe auf. Die Prothrombinzeit am Tage des Insults betrug 54 %. Die klinischen Zeichen für den Insult waren äußerst gering und zeigten sich nur wie folgt: Reflexe links gesteigert; Babinski links leicht positiv. Schon am folgenden Tag waren auch diese Zeichen nicht mehr nachzuweisen.

2. Oberflächliche Thrombosen

Oberflächliche Thrombosen sahen wir in 88 Fällen, das sind 6,13 % aller Komplikationen. Diese relativ große Zahl erklärt sich zum Teil dadurch, daß viele Patientinnen schon mit oberflächlichen Thrombosen

oder Thrombophlebitiden in unsere Behandlung kamen. Auch andere Autoren sahen unter Antikoagulantien-Prophylaxe kein Zurückgehen der Varikophlebitis (40). Weiter sind wir der Ansicht von KOLLER et al., daß bei oberflächlichen Thrombophlebitiden keine Emboliegefahr besteht und daß bei kunstgerechter Heilung keine Spätfolgen entstehen (33). In allen Fällen kam es unter konservativer und antikoagulierender Therapie zur Ausheilung der oberflächlichen Thrombosen.

3. Tiefe Thrombosen

Tiefe Thrombosen ereigneten sich 10 mal, das sind 0, 72 % vom Gesamtkollektiv.

4. Klinisch gesicherte Lungenembolien und deren Kasuistik

Wir sahen 10 nicht tödliche Embolien (0, 72 %), von denen 7 (0, 52 %) klinisch gesichert sind.

Kasuistik der sieben klinisch gesicherten Lungenembolien:

Fall Nr. 130/60

33jährige I-para mit Ödemen und Varizen an beiden Beinen.
Wegen schlechter kindlicher Herztöne Entschluß zur Sectio caesareae.
Am 4. Tag post operationem bei einer Prothrombinzeit von über 100 % erhält die Patientin 4 Tabletten Indalitan. Am 5. Tag, bei einer Prothrombinzeit von 71 %, 2 Tabletten. Am 6. Tag post operationem erhält die Patientin kein Indalitan. Am 7. Tag post operationem erleidet sie eine Lungenembolie rechts.
Therapie: Pantopon und Eukodal i. v.
Am Tage der Embolie 3 x 25000 IE Heparin.
Am 2. u. 3. Tag nach der Embolie 4 x 25000 IE Heparin.
An den darauf folgenden Tagen je 3 x, 2 x, 1 x 25000 IE Heparin.
Am 5. Tag nach der Embolie beginnt eine Indalitan-Therapie über 17 Tage. Der Durchschnittswert der Prothrombinzeit lag bei 28 %.
Am 24. Tag nach der Embolie wird die Patientin beschwerdefrei entlassen.

Fall Nr. 242/60

47jährige Patientin mit Oberflächen-Ca des Cervixstumpfes. Der Cervixstumpf wird vaginal entfernt. Am 4. Tag post operationem Beginn der Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit Indalitan. Am 10. Tag post operationem steht die Patientin auf und Indalitan wird abgesetzt. Am 15. Tag post operationem wird für 14 Stunden Radium in den Scheidenstumpf eingelegt. Am Tag danach kam es beim Aufstehen zu einem rechtsseitigen Lungeninfarkt.
Therapie: Am Tag der Embolie 2 x 12000 IE Heparin i. v.
Am 2. und 3. Tag nach der Embolie 4 x 12000 IE Heparin i. v.
Vom 4. - 6. Tag nach der Embolie jeweils 2 x 12000 IE Heparin i. v.
Am 4. Tag nach der Embolie begann auch die Indalitan-Medikation mit 4 Tabletten. Sie dauerte 25 Tage bei einem Prothrombinzeit-Durchschnitt von 30 %. Am 29. Tag nach der Embolie konnte die Patientin entlassen werden.

Fall Nr. 446/60

Bei einer 50jährigen Patientin wird wegen Descensus vaginalis mit relativer Harninkontinenz eine vordere und hintere Scheidenplastik mit Portio-Amputation durchgeführt.
Am 5. Tag post operationem kommt es bei einer Prothrombinzeit von 79 % zu einem "oberflächlichen" Lungeninfarkt.
Therapie: Die am 4. postoperativen Tag bei einer Prothrombinzeit von 100 % mit 4 Tabletten Indalitan beginnende Thrombo-Embolie-Prophylaxe wird bis zum 22. Tag post operationem fortgesetzt. Der Prothrombinzeit-Durchschnitt betrug 35 %.
25 Tage nach der Lungenembolie kann die Patientin entlassen werden.

Fall Nr. 545/60

Bei einer 52jährigen Patientin wird wegen Uterus myomatosus und Descensus vaginalis die abdominale Totalexstirpation des Uterus mit beiden Adnexen durchgeführt. Weiter wird die Urethra nach Marchetti fixiert und eine hintere Plastik durchgeführt.
Am 4. Tag post operationem begann bei einer Prothrombinzeit von 100 % die Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit 4 Tabletten Indalitan. Am 5. Tag post operationem kam es bei einer Prothrombinzeit von 50 % zu einem kleinen Lungeninfarkt rechts.
Therapie: Die Indalitanmedikation wird bis zum 15. Tag nach der Embolie fortgeführt. Der durchschnittliche Wert der Prothrombinzeit betrug 35 %. Am 27. Tag nach dem Lungeninfarkt konnte die Patientin entlassen werden.

Fall Nr. 445/62

55jährige adipöse Patientin, die an beiden Unterschenkeln starke Varizenbildung aufweist. Wegen eines Uterus myomatosus wird eine abdominale Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme beider Adnexe durchgeführt. Am 4. Tag post operationem begann die Antikoagulantien-Prophylaxe mit 4 Tabletten Indalitan. Am 9. Tag post operationem trat bei der Patientin eine Thrombophlebitis auf, die mit Hirudoidsalbe, feuchten Umschlägen und durch Hochlagern der Beine behandelt wurde. Am 18. Tag post operationem wurde die Indalitan-Medikation beendet. Am 29. Tag post operationem erlitt die Patientin eine Lungenembolie.
Therapie: Am Tag der Embolie und am darauf folgenden Tag je 45000 IE Herapin i. v. Am Tag nach der Embolie Beginn der Indalitan-Therapie mit 5 Tabletten. Die Indalitan-Therapie wird über 19 Tage fortgeführt. Durchschnittliche Prothrombinzeit-Werte: 20 %. Am 19. Tag nach der Embolie kann die Patientin entlassen werden.

Fall Nr. 902/63

Die 51jährige Patientin wird wegen Pyosalpingen beiderseits und Portio-Ca der Gruppe III starionär aufgenommen. Die Adnexe sowie die Appendix werden entfernt. Vom 4. - 10. Tag wird die postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe durchgeführt. Am 15. Tag post operationem erhält die Patientin um 12 Uhr eine intracervikale Ra-Einlage, die wegen einer massiven Lungenembolie um 0,10 Uhr gezogen werden muß.
Therapie: Heparin i. v. bis zum 6. Tag nach der Embolie. An diesem Tag Beginn der Indalitan-Therapie. Sie dauert an bis zum 24. Tag nach der Embolie. An diesem Tag wird die Indalitan-Medikation beendet. Die restlichen drei Ra-Einlagen werden aber jeweils unter Antikoagulantien-Prophylaxe durchgeführt. 47 Tage nach der Embolie wird die Patientin entlassen.

Fall Nr. 504/64

41jährige Patientin mit Varikosis an beiden Beinen. Wegen eines großen Uterus myomatosus wird die abdominale Totalexstirpation desselben durchgeführt. Erst am 7. Tag post operationem beginnt die Antikoagulantien-Prophylaxe. Am 11. Tag post operationem kommt es bei einer Prothrombinzeit von 25 % zum Auftreten von Symptomen einer Mikroembolie des rechten Lungenlappens.
Therapie: Fortführung der Indalitan-Therapie bis zum 20. Tag post operationem. Die durchschnittliche Prothrombinzeit betrug 30 %. Am 23. Tag post operationem kann die Patientin entlassen werden.

In allen obengenannten Fällen erfolgte die Diagnose nur rein klinisch nach den Symptomen. Nur in einem Fall gelang es, die Lungenembolie auch röntgenologisch und elektrokardiographisch zu sichern.

Kasuistik der tödlichen Lungenembolie

Fall Nr. 576/62

41jährige adipöse Patientin, die an beiden Beinen Varizen aufweist. Wegen eines Portio-Ca der Gruppe I wird eine Operation nach Wertheim durchgeführt. Erst am 5. Tag post operationem beginnt die Antikoagulantien-Prophylaxe bei einer Prothrombinzeit von 100 % mit 4 Tabletten Indalitan. Gegen 22,40 Uhr des gleichen Tages wird die Patientin blaß und klagt über Übelkeit. Der diensthabende Arzt kann nur noch den Tod feststellen. Wahrscheinliche Diagnose: Lungenembolie. Eine Sektion wurde verweigert.

Ein tödlicher Herzinfarkt, den eine 64jährige Patientin erlitt, kann unserer Meinung nach der Antikoagulantien-Prophylaxe weder als Versager noch als Ursache zugeschrieben werden. Die Patientin erlitt den Infarkt am 4. Tag nach einer Operation nach Marshall-Marchetti bei einer Prothrombinzeit von 78 %. Am gleichen Tag hatte die Antikoagulantien-Prophylaxe mit 3 Tabletten Indalitan begonnen. Ein am selben Tag aufgenommenes EKG sprach für einen Herzinfarkt. Am darauf folgenden Tag verstarb die Patientin. Eine Sektion wurde verweigert.

5. Welche Sicherheit bietet ein Schema zur Auswahl der Thrombo-Embolie-Gefährdeten ?

Die Kasuistik aller klinisch gesicherten Lungenembolien ergibt, daß die Embolien entweder als "relative Frühembolien" (50) zu einem Zeitpunkt auftraten, an dem die Antikoagulantien-Prophylaxe gerade begonnen hatte, oder daß die Antikoagulantien-Prophylaxe nicht konsequent genug durchgeführt wurde. Daraus ziehen wir folgende Schlüsse: Die Antikoagulantien-Prophylaxe soll möglichst früh, am Operationstag oder am 1. Tag post operationem beginnen; sie muß äußerst konsequent und exakt durchgeführt werden; bei Ca-Patientinnen, die postoperativ mit Ra-Einlagen behandelt werden, sollte die Antikoagulantien-Prophylaxe über diese Behandlungsphase hinaus andauern. Für unsere Klinik haben wir die Konsequenzen aus diesen Beobachtungen inzwischen gezogen und beginnen zu einem früheren Zeitpunkt mit unserer postoperativen Antikoagulantien-Prophylaxe.

Versuchsweise haben wir sämtliche Patientinnen, die eine medikamentöse postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe erhielten, in "Gefährdete" und "Nicht-Gefährdete" unterteilt. Als Gefährdung galt: Varikosis, Thrombo-Embolie (in der Anamnese oder jetzt), Adipositas, Herz- und Kreislaufstörungen, Stoffwechselschäden und Kachexie. Von 1396 Patientinnen wiesen 544 (39,6 %) eine Thrombo-Embolie-Disposition im obigen Sinne auf. 9 von 11 tiefen Thrombosen entfielen auf Patientinnen, die gefährdet waren. Aus diesen Zahlen ergäbe sich kein Hinweis für die Notwendigkeit einer generellen Antikoagulantien-Prophylaxe.
Bei den Lungenembolien entfielen von den 8 klinisch Gesicherten 5 auf die Gefährdeten. Nur 2/3 der Patientinnen, die tatsächlich eine Embolie erleiden, könnte man demnach durch ein Auswahlschema erkennen. Nimmt man hierzu noch die 3 klinisch nicht gesicherten Embolien, die alle "nicht gefährdet" waren, so muß man feststellen, daß durch ein Auswahlschema nur 45,5 % der sich wirklich ereignenden Lungenembolien erfaßt und einer Prophylaxe zugeführt werden können. Aus diesen Zahlen ergibt sich deutlich die Forderung nach einer generellen postoperativen Antikoagulantien-Prophylaxe.

D. LANGZEIT-THERAPIE

1. Die Probleme der Langzeit-Therapie

Im Gegensatz zur generellen postoperativen Prophylaxe mit Antikoagulantien hat sich die Therapie der Thrombo-Embolie mit Antikoagulantien fast ausnahmslos durchgesetzt (71). Bei frischen thromboembolischen Komplikationen wird man heute in den dazu eingerichteten Häusern eine Fibrinolyse durchführen. Wo diese Möglichkeit nicht besteht, wird man in den meisten Fällen, sofern keine besondere Blutungsgefahr besteht, Antikoagulantien einsetzen, wenn es sein muß, auch über längere Zeit (59). Ab welcher Zeitdauer man solch' eine längere Therapie als "Langzeit-Therapie" bezeichnet, ist nicht exakt festgelegt. Wir bezeichnen jede Antikoagulantien-Therapie, die über das Zeitmaß unserer normalen postoperativen Thrombo-Embolie-Prophylaxe hinausgeht, als Langzeit-Therapie. Für die Langzeit-Therapie, besonders wenn sie ambulant durchgeführt wird, gelten die Vorsichtsmaßnahmen, die man bei jeder Antikoagulantien-Therapie beachten muß, in besonderem Maße. Der Patient muß intelligent genug sein, um über die Wirkungsweise der Antikoagulantien und ihre Gefahren aufgeklärt werden zu können (49). Er soll einen regelmäßigen Lebenswandel führen, denn schon kurzfristige Änderungen seiner Lebensweise gefährden die Einstellung auf einen therapeutischen Quick-Wert (46). Das Hauptkontingent der Blutungen während einer Langzeit-Therapie entsteht durch Mißbrauch. Ebenfalls bedeutend für Komplikationen sind eine mangelhafte Überwachungstechnik, relative Überdosierung (z.B. zusammen mit Breitband-Antibiotika, Phenylbutazon usw.), unerkannte Nierensteine und Tumoren (43).

Die Indikationsstellung für eine Langzeit-Therapie soll streng gehandhabt werden. Wie bei UHLMANN (84), so kommen auch bei uns folgende Fälle für eine Langzeit-Therapie in Betracht:

1. Fälle, bei denen wiederholt thromboembolische Komplikationen aufgetreten sind,

2. Fälle, in denen die kombinierte Heparin-Indalitan-Therapie keine endgültige Heilung gezeigt hat und Restzustände geblieben sind.

Als spezielle Nebenwirkungen können wir in unserem Fach, wenn auch ganz selten, unter einer Antikoagulantien-Langzeit-Therapie Hypermenorrhoen (90) beobachten. Im übrigen können alle anderen schon zu Anfang dieser Arbeit genannten Nebenwirkungen auftreten. Leberschäden sind auch bei extrem langer Behandlung nicht zu befürchten. KOLLER berichtet von einem Patienten, der 13 Jahre lang mit Antikoagulantien behandelt wurde und bei dem die Leberwerte mit Ausnahme der Prothrombinzeit immer im Bereich der Norm lagen (32). Die Wahl des Medikaments ist verschieden, je nach Art und Dauer der Behandlung. CLAUSEN et al. sind der Ansicht, daß das am längsten wirksame Cumarin-Präparat die größte Garantie konstanter koagulativer Wirkung gibt (8).
Wir haben auch zur Langzeit-Therapie das Indalitan benützt und waren damit zufrieden. Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, daß ein Prothrombin-Spiegel von 15 - 25 % eingehalten werden sollte, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen (21, 38, 60).

Wir haben uns bei der Langzeit-Therapie entsprechend unseren Überlegungen bei der postoperativen Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit Antikoagulantien bemüht, Werte zwischen 30 und 40 % Prothrombinzeit nach Quick einzuhalten. Die Prothrombinzeit wurde in der Klinik zu Beginn der Therapie täglich bestimmt, später stationär und ambulant nur noch zweimal wöchentlich. Da wir unter unseren Patientinnen auch eine Gravidität mens VI wegen einer tiefen Thrombose des linken Beines mit Indalitan behandelten, möchten wir auch zu diesem Problem Stellung nehmen. LUDWIG, HIILESMAA und ZILLIACUS lehnen eine Behandlung mit Cumarin (analogen) in der Gravidität ab (25, 41). LUDWIG gibt folgende Gründe an:

1. Totgeburten infolge Hämorrhagien sind sowohl tierexperimentell als auch klinisch bekannt.

2. Eine mögliche Schädigung der fetalen Leber durch diaplacentar übertretende Cumarine muß zumindest theoretisch diskutiert werden.

3. Für die Behandlung thromboembolischer Komplikationen haben sich Heparin und neuerdings Streptokinase bewährt.

Auch STAMM meint, daß Cumarin (analoge) die Placenta passieren können, und daß es wahrscheinlich durch langzeitige Cumarin-Verabreichung in graviditate zu einer Schädigung der Feten kommen könne (73). Dennoch lehnt er die Behandlung mit Cumarin (analogen) nicht völlig ab, sondern fordert für eine solche Behandlung sehr große Vorsicht (72). LOELIGER hingegen berichtet von 20 Fällen, die während der Gravidität mit Cumarin behandelt wurden. In einem Falle dauerte die Behandlung sogar über die ganze Schwangerschaft. Dabei kam es in keinem Falle zu einer faßbaren Schädigung des Feten (37).

2. Übersicht über unser Patientengut und über die Behandlungsergebnisse

Ursache der Langzeit-Therapie	Alter	Dauer	Durchschnittl. PTZ	Tiefste PTZ	Einstellbarkeit	Durchschnittl. Dosis/die	Erfolg
Tiefe Beinvenen-Thrombose	41	15 Tg.	33 %	27 %	gut	1 Tabl.	gebessert
Thrombophlebitis li. Unterschenkel	44	21 Tg.	50 %	10 %	nicht gut	2 Tabl.	"
Portio-Neo d. Gr. u. b. Adipositas haemorrh.	35	21 Tg.	44 %	25 %	"	1 Tabl.	"
Verd. a. Thrombose i. Ber. d. li. Wade	41	22 Tg.	49 %	29 %	"	1 Tabl.	"
Beckenvenen-Thrombose	48	27 Tg.	40 %	28 %	gut	1 1/2 Tabl.	"
Thrombose n. vord. u. hint. Replastik	61	28 Tg.	40 %	22 %	nicht gut	1/2 Tabl.	"
Tiefe Thrombose li. Bein grav. mens VI	23	34 Tg.	49 %	33 %	gut	1/2 Tabl.	"
Thrombose li. Bein b. Portio-Neo III	53	36 Tg.	29 %	15 %	gut	1 Tabl.	"
Beckenvenen-thrombose	22	37 Tg.	33 %	16 %	nicht gut	1 Tabl.	"
Thrombophlebitis n. Sectio caesarea	30	38 Tg.	26 %	15 %	gut	1/2 Tabl.	"
Thrombose re. Bein	53	40 Tg.	30 %	10 %	gut	1 Tabl.	"
Beckenvenenthrombose	39	43 Tg.	30 %	23 %	gut	1 Tabl.	"

Ursache der Langzeit-Therapie	Alter	Dauer	Durchschnittl. PTZ	Tiefste PTZ	Einstellbarkeit	Durchschn. Dosis/die	Erfolg
Lungenembolie b. Status n. Abrasio	48	48 Tg.	32 %	13 %	gut	1/2 Tabl.	gebessert
Beckenvenen-Thrombose	71	54 Tg.	39 %	17 %	gut	1/2 Tabl.	"
Beckenvenen-Thrombose	65	67 Tg.	33 %	19 %	gut	1/2 Tabl.	"
Beckenvenen-Thrombose	57	132 Tg.	43 %	11 %	nicht gut	2 Tabl.	"
Beckenvenen-Thrombose	23	6 1/2 Mon.	32 %	14 %	gut	1 Tabl.	"
Beckenvenen-Thrombose	41	13 Mon.	20 %	11 %	gut	1 1/2 Tabl.	"

Bei allen 18 Fällen konnten wir eine Besserung erzielen. Nicht immer gelang es, die von uns erstrebte therapeutische Breite zwischen 30 % und 40 % Prothrombinzeit einzuhalten. Zu Blutungszwischenfällen kam es nicht. In einem Falle mußte während der Menstruation die Indalitan-Dosis herabgesetzt werden, da es sonst zum Auftreten von Hypermenorrhoen kam. Es gab keine Unverträglichkeitserscheinungen. Die Einstellbarkeit wurde nachträglich nach den Schwankungen der Prothrombinwerte beurteilt. Diese sind, wie schon oben erwähnt, nicht nur vom Medikament abhängig. Dennoch war die Einstellbarkeit in 2/3 aller Fälle gut. Obwohl wir nur Erfahrungen mit einem sehr kleinen Patientengut haben, glauben wir auf Grund obiger Ergebnisse, daß das Indalitan auch zur Langzeit-Therapie geeignet ist.

E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Literaturvergleich und kurze Beurteilung des Indalitan auf Grund unserer klinischen Erfahrungen

Wir führten bei 1396 Patienten eine generelle postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit Antikoagulantien (Indalitan) durch. Dabei erzielten wir folgende Resultate:

Gesamtkomplikationen:	177 (12, 7 %)
Davon waren Nachblutungen:	66 (4, 73 %)
Oberflächliche Thrombosen:	87 (6, 23 %)
Klinisch nicht gesicherte Embolien:	3 (0, 216 %)
Klinisch gesicherte Embolien:	7 (0, 52 %)
Tödliche Embolien:	1 (0, 072 %)
Apoplexien:	1 (0, 072 %)
Herzinfarkt:	1 (0, 072 %)

Die Zahl der Nachblutungen liegt im Rahmen dessen, was auch aus der Literatur bekannt ist. Es gelang uns nicht, durch eine Erhöhung des sogenannten therapeutischen Prothrombinniveaus die Blutungsfrequenz zu verringern. Die oberflächlichen Thrombosen halten wir, wie oben erwähnt, für ungefährlich und möchten deshalb an dieser Stelle nicht mehr auf sie eingehen. Auch in den Literaturangaben werden sie meist übergangen. Wir müssen eingestehen, daß bei allen 8 Lungenembolien die Antikoagulantien-Prophylaxe nicht mit üblicher Konsequenz durchgeführt wurde oder daß die Lungenembolie so früh auftrag, daß sie von der Antikoagulantien-Prophylaxe noch nicht beeinflußt werden konnte. Daher möchten wir an dieser Stelle nochmals fordern, daß man die Antikoagulantien-Prophylaxe so konsequent und so frühzeitig wie möglich durchführen soll. Um unsere Methode zu rechtfertigen, möchten wir hier noch

einen Vergleich mit anderen Kliniken bringen, die auch eine generelle Antikoagulantien-Prophylaxe betreiben:

1. JUNGHANS und SCHMIDT berichten aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Rendsburg über 1191 Fälle.
   Dabei ereigneten sich 6 % Blutungen, 1,1 % Thrombo-Embolien und 0,2 % tödliche Embolien (27).

2. SCHNEIDER, SCHUNK und STEINIGER berichten aus der Universitätsfrauenklinik Freiburg von 921 Fällen.
   Die Zahl der Blutungen betrug 4,57 %, die der Thrombosen 0,87 %, die der Embolien 0,76 %. Tödliche Embolien sahen sie keine (66).

3. SCHWENZER berichtet aus Frankfurt über 1782 Fälle, bei denen sich folgende Komplikationen ereigneten: 6,1 % Blutungen, 1,01 % tiefe Thrombosen, 1,51 Embolien und 0,224 % tödliche Embolien (68).

4. Aus der Frauenklinik der United Cambridge Hospitals berichten CHALMERS et el. über 1877 Fälle. Sie hatten folgende Komplikationen: Blutungen 3,04 %, tiefe Thrombosen 1,28 %, nicht tödliche Embolien 0,32 % und tödliche Embolien 0,16 % (7).

Zum Abschluß möchten wir noch zwei Kliniken erwähnen, die keine postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe der Thromboembolie betreiben:

1. KNIEPKAMP berichtet aus der Geburtshilflichen gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Bielefeld von 4,05 % thromboembolischen Erkrankungen, davon 0,95 % tödliche Lungenembolien (31).

2. JUNGHANS und SCHMIDT berichten aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Rendsburg von 7,5 % thromboembolischen Erkrankungen, davon 0,9 % Exitus durch Lungenembolie im Zeitraum von 1951 bis 1953 (27).

2. Kurze Beurteilung des Indalitan auf Grund unserer klinischen Erfahrungen

Das von uns verwandte Indalitan (G 25766) hat sich für die postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit Antikoagulantien als gut brauchbar erwiesen. Abgesehen von einigen wenigen Fällen bei der Langzeit-Therapie waren wir immer in der Lage, die Patienten schnell auf das von uns erwünschte Niveau der Prothrombinzeit zu bringen und dieses Niveau auch zu halten. In keinem Fall mußte das Medikament wegen Unverträglichkeit oder den üblichen Nebenwirkungen der Antikoagulantien abgesetzt werden.

Zusammenfassung

In der Zeit vom 1.1.1960 bis zum 31.12.1966 wurde an der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar bei 1396 Patientinnen eine generelle postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe mit dem Antikoagulans Indalitan (G 25766) durchgeführt. Bei 18 weiteren Patientinnen wurde mit demselben Präparat eine Langzeit-Therapie durchgeführt. Wir haben uns an der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar für eine generelle postoperative Thrombo-Embolie-Prophylaxe entschieden, weil wir nicht glauben, daß es möglich sei, die Thrombo-Emboliegefährdung einzelner Patientinnen anhand von Punktetabellen sicher zu bestimmen.

Bei dem von uns angewandten Indalitan (G 25766) der Firma Geigy handelt es sich um ein 2-p-chlor-phenyl-1, 3 -indandion. Bis auf das C 1-Atom ist es identisch mit dem Phenylindandion. Gegenüber den Dicumarolen hat es eine besonders geringe Kumulationstendenz. Es ist ein mittellang wirkendes Antikoagulans, dessen Wirkungsdauer zwischen der der langwirkenden Dicumarole und der kurzwirkenden Monocumarole liegt. Als Antidot ist wie bei den Mono- und Dicumarolen das Vitamin K 1 wirksam. Zur Kontrolle und Steuerung der Gerinnungshemmung bedienten wir uns der heute am gebräuchlichsten Methode, der sogenannten Prothrombinzeit nach Quick. Wir halten diese Methode für den klinischen Routinebetrieb für ausreichend.

Bei der Antikoagulantien-Prophylaxe gingen wir routinemäßig so vor, daß wir in der Frühe des 4. postoperativen Tages zum ersten Mal Blut zur Bestimmung des Quickwertes abnahmen. Nach diesem Wert richteten wir die Höhe der Initialdosis Indalitan, die noch am gleichen Morgen verabreicht wurde. Wir bemühten uns, einen Prothrombinwert von durchschnittlich 30 - 40 % nach Quick zu erreichen. Wir senkten absichtlich nicht tiefer in der Vorstellung, dadurch eine Verringerung der Blutungsfrequenz zu erreichen, gleichzeitig aber den Thrombo-Embolie-Schutz aufrecht zu erhalten. Wir erreichten den von uns gewünschten Quickwert-Bereich in der Mehrzahl der Fälle am dritten bis vierten Tag nach Beginn

der Antikoagulantien-Prophylaxe.
Der Wiederanstieg nach Erreichen der Tiefstwerte erfolgte langsam. Nach KOLLER et al. ist das Maximum des Auftretens von Lungenembolien nach gynäkologischen Operationen am 7. Tag post operationem (33). Demnach erreichten wir in den meisten Fällen an den Tagen höchster Emboliegefährdung die tiefsten Prothrombinwerte. Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, gelang es uns, den von uns erwünschten Thrombo-Embolie-Schutz bei allen Operationstypen in gleicher Weise zu geben.

Wir sahen insgesamt 177 Komplikationen, das sind 12,7 % des Gesamtkollektivs. Davon waren 4,73 % Nachblutungen. Es gelang uns also nicht, die Blutungsfrequenz durch Erhöhen des durchschnittlichen Prothrombintiefstwertes unter die in der Literatur angegebenen Werte zu senken. Weiter sahen wir 0,79 % tiefe Thrombosen, 0,52 % klinisch gesicherte Embolien und 0,072 % tödliche Embolien. Diese Ergebnisse zeigen, daß trotz des erhöhten durchschnittlichen Prothrombintiefstwertes ein befriedigender Thrombo-Embolie-Schutz gewährt werden konnte. Die Einstellbarkeit des Prothrombinwertes mit Indalitan war im allgemeinen gut. In keinem Falle mußte das Antikoagulans wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Bei Untersuchung aller klinisch gesicherten Lungenembolien ergab sich, daß diese Embolien entweder als "relative Frühembolien" (50) zu einem Zeitpunkt auftraten, an dem die Antikoagulantien-Prophylaxe gerade begonnen hatte, oder daß die Antikoagulantien-Prophylaxe nicht konsequent genug durchgeführt wurde. Daraus ziehen wir folgende Schlüsse: Die Antikoagulantien-Prophylaxe soll möglichst früh, am Operationstag oder am 1. Tag post operationem beginnen; sie muß äußerst konsequent und exakt durchgeführt werden; bei Ca-Patientinnen, die postoperativ mit Ra-Einlagen behandelt werden, sollte die Antikoagulantien-Prophylaxe über diese Behandlungsphase hinaus andauern. Für unsere Klinik haben wir die Konsequenzen aus diesen Beobachtungen inzwischen gezogen und beginnen zu einem früheren Zeitpunkt mit der postoperativen Antikoagulantien-Prophylaxe.

Abschließend möchte ich

Herrn Prof. Dr. med. H. Limburg

für die Überlassung des Themas und Herrn Privatdozent Dr. med. G. Loskant für die gegebene Hilfe danken.

Lebenslauf

Am 6. November 1942 wurde ich als Sohn der Eheleute Rudolf Baumann und Mina Baumann geborene Baum in Karlsruhe geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule, von 1953 bis 1962 das Goethe-Gymnasium in Karlsruhe.

Von 1962 bis 1966 studierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/Main Medizin. Dort legte ich auch das Physikum ab. Von 1966 bis 1968 studierte ich in Homburg/Saar, wo ich auch das Staatsexamen mit guten Ergebnissen ablegte.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an der Klinik Sulzbach/Saar der Bundesknappschaft tätig.

L i t e r a t u r:

1. BACH, H.G.
GRAEBER, W.
GÜNTHER, O.
10 Jahre postoperative Thromboembolieprophylaxe mit Antikoagulantien in der Gynäkologie. Gynaecologia 153 : 257 (1962)

2. BELLER, P.K.
Blutstillung. Thromb. Diath. haemorrh; Suppl. 19, pg. 85 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1966)

3. BELLER, P.K.
Überwachung gerinnungshemmender Maßnahmen; in "Die thromboembolischen Erkrankungen" (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

4. BORCHGREVINK, C.F.
DAAE, L.N.W.
Side-effects of the Coumarin and Indandione Derivates. Thrombos. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 53 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1965)

5. BRÄUTIGAM, H.H.
MEYER-WIRTGEN, W.
Gynäkologische Operationen bei Gerinnungshemmung. Geburts. Frauenheilk. 25 : 737 (1965)

6. BROWSE, N.L.
JAMES, D.C.
Streptokinase and Pulmonary Embolism. Lancet II: 1039 (1964)

7. CHALMERS, D.G.
MARKS, J.
BOTTOMLEY, J.E.
LLOYD, O.
Postoperative prophylactic anticoagulants. Five-year study in an obstetric and gynaecological unit. Lancet II : 221 (1960)

8. CLAUSEN, J.
ANDRESEN, P.
GRUELUND, Sv.
HARSLØF, E.
ANDERSEN, U.H.
JØRGENSEN, J.
MOSE, Chr.
Über die Verwendung von Marcumar und Dicumarol bei der Langzeitbehandlung. (Vergleichende Untersuchungen) Thrombos. Diathes. haemorrh; 6 : 37 (1961)

9. DAM, D.
GEILL, T.
LUND, E.
SØNDERGAARD, E.
Clinical experiences with various newer anticoagulants.
Acta med. scand. Supp. 308 : 38 (1955/56)

10. DAUBERT, K.
Meteorotropie der Thromboembolie; in "Die thromboembolischen Erkrankungen"
(F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

11. DEUTSCH, E.
Gerinnungsphysiologie; in "Die thromboembolischen Erkrankungen"
(F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

12. DEUTSCH, E.
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
Thromb. Diathes. haemorrh;
Suppl. 12, pg. 232
(F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

13. DICK, W.
Über den wahren Wert der Antikoagulantienprophylaxe. Der Chirurg 33 : 337 (1962)

14. DICK, W.
MATIS, P.
Wundheilung und Antikoagulantien.
Verh. d. 8. Kongr. d. Europ. Ges. f. Hämatologie; Wien 1961, Bd. II
(Karger, Basel/New York 1962)

15. DOMANIG, E. jr.
KUNZ, H.
Zur Frage der gezielten Thromboseprophylaxe.
Med. Welt, Stuttg. 36 : 1847 (1961)

16. EBBERTZ, W.
Blutungsgefahren der Thromboseprophylaxe mit Dicumarinen bei gynäkologischen Operationen. Med. Diss. Bonn (1963)

17. EGLI, H.
Blutgerinnung, Gerinnungsuntersuchungen, Antikoagulantienbehandlung.
Z. ärztl. Fortbild. 10 : 803 (1964)

18. FREUDENBERG, K. Statistische Grundlagen; in "Die thromboembolischen Erkrankungen" (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

19. FRICK, P.G. Der heutige Stand der Antikoagulantientherapie. Praxis 56 : 198 (1967)

20. GERCKE, I. Vergleichende Untersuchungen der Präparate Tromexan und Indalitan an einem Krankengut der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar. Med. diss. Homburg (1968)

21. GOOSENS, N. Antikoagulantien-Langzeitbehandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 93 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

22. GOOSENS, N.
LOELIGER, E.A.
EGLI, H. Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 171 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1965)

23. GROSS, R.
VOSS, D. Blutgerinnungskontrollen bei der ambulanten Anwendung von Antikoagulantien. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 27 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

24. HARTMANN, H. Tödliche Lungenembolien. Dtsch. med. Wschr. 89 : 1586 (1964)

25. HIILESMAA, V.
ZILLIACUS, H. Blutungen in der Geburtshilfe. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 147 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1965)

26. HOFMANN, D.
Untersuchungen über die Häufigkeit und den Schweregrad thromboembolischer Komplikationen bei gynäkologischen und geburtshilflichen Patientinnen. Geburts. Frauenkl. 24 : 889 (1964)

27. JUNGHANS, E.
SCHMIDT, H.D.
Erfahrungen mit Antikoagulantien bei der generellen Prophylaxe der postoperativen Thrombo-Embolie. Z. Geburtsh. Gynäk. 154 : 293 (1960)

28. JÜRGENS, J.
Nebenwirkungen der Heparinoide.
Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 21.
(F. K. Schattauer, Stuttgart 1965)

29. KAHN, P.
STACHER, A.
DEUTSCH, E.
Thrombolytische Therapie mit hochgereinigter Streptokinase. Wien. klin. Wschr. 73 : 677 (1961)

30. KAPPELER, R.
KOLLER, F.
Über die intravenöse Verabreichung von Vitamin K 1 (Konaktion).
Schweiz. med. Wschr. 85 : 62 (1955)

31. KNIEPKAMP, G.
Erfahrungen mit der postoperativen Prophylaxe und Therapie der Thrombo-Embolie unter Berücksichtigung des Doppeltests.
Geburts. Frauenheilk. 17 : 845 (1957)

32. KOLLER, F.
Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
Schweiz. med. Wschr. 95 : 26 (1965)

33. KOLLER, Th.
MARBET, R.
MERZ, W. R.
STAMM, H.
Thrombose und Embolie in Geburtshilfe und Frauenheilkunde; in "Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes;" I. Ergänzungsband, pg. 155 (Urban und Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1957)

34. KRÜGER, B.J.
CRAMER, W.
Tödliche Lungenarterienembolie und Anti-koagulantienprophylaxe.
Bruns Beitr. klin. Chir. 203 : 453 (1961)

35. LASCH, H.G.
MECHELKE, K.
SESSNER, H.H.
Beziehungen zwischen Gerinnung und Kreislauf; in "Die thrombolischen Erkrankungen".
(F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

36. LISSE, K.
Die postoperative Blutung nach Antikoagulantien-behandlung. Zbl. Gynäk. 87 : 1785 (1965)

37. LOELIGER, E.A.
Antikoagulantien in der Humanmedizin.
Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad. Vol. 5, pg. 145 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

38. LOELIGER, E.A.
HENSEN, A.
Grundlagen erfolgversprechender Langzeit-behandlung mit Cumarin. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 111
(F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

39. LORENZ, D.
REICHOLD, H.
Postoperative Thromboseprophylaxe und Therapie an den chirurgischen Krankenanstalten der Bundesrepublik. Med. klin. 61 : 849 (1966)

40. LUDWIG, H.
Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und Behandlung der akuten Lungenembolie.
Münch. med. Wschr. 19 : 1035 (1966)

41. LUDWIG, H.
Blutungen unter Antikoagulantien und Fibrinolytika in der Geburtshilfe. Thromb. Diathes. haemorr; Suppl. 13, pg. 151.
(F.K. Schattauer, Stuttgart 1965)

42. LUND, E.
2-p-chlor-phenyl-1, 3-indandione (G 25766) in treatment of thromboembolic conditions, especially thrombophlebitis.
Acta med. scand. 157 : 39 (1957)

43. MARX, R. Wirkungen und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandionderivaten. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 11. (F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

44. MATIS, P. Gerinnungshemmende Maßnahmen; in "Die thrombolischen Erkrankungen" (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

45. MATIS, P. Postoperative Prophylaxe der Thrombose und Embolie. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad. Vol. 5, pg. 86 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

46. MATIS, P. Toleranzänderungen (Effekte von Nebenmedikamenten) bei langzeitiger Antikoagulantienbehandlung. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 33 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

47. MATIS, P.
MAYER, W.
NAGEL, W. Zur Frage des Auftretens von Thrombo-Embolien und Blutungen während vorsorglicher Gerinnungshemmung. Med. Welt, Stg. 37 : 1891 (1961)

48. MATIS, P.
MAYER, W.
SCHAEFER, A.M. Antikoagulantien und Wundheilung - Ein klinischer Beitrag. Zbl. Chir. 85 : 219 (1960)

49. MAYER, W. Erfahrungen mit der Antikoagulantien-Langzeitbehandlung. Thromb. Diathes. haemorrh; Supp. 12, pg. 123 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

50. MAYER, W. Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 23 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1967)

51. MAYER, W.
MATIS, P.
Zur Frage der Thromboembolieförderung durch Unterdosierung von Antikoagulantien.
Med. Welt, Stg. 37 : 1701 (1959)

52. MICHELS, B.
Die primär-kausale Thromboembolieprophylaxe in der Gynäkologie.
Med. Welt, Stg. 35 : 1757 (1961)

53. MONTIGEL, C.
Über die Wirkungsweise verschiedener Thromboplastinpräparate.
Schweiz. med. Wschr. 89 : 1259 (1959)

54. MONTIGEL, C.
PULVER, R.
G 25766, ein Derivat des Phenylindandions mit antithrombotischer Wirkung.
Schweiz. med. Wschr. 9 : 213 (1960)

55. MONTIGEL, C.
PULVER, R.
Die Bestimmung der Prothrombinzeit mit der Thrombokinase "Geigy" (G 23787).
Schweiz. med. Wschr. 82 : 135 (1952)

56. NIEDNER, K.
JÄGER, G.
Die Bedeutung der Thromboembolieerkrankung in der Frauenheilkunde.
Arch. Gynäk. 191 : 169 (1958)

57. NIEDNER, K.
JÄGER, G.
Untersuchung über den Umfang und die Bedeutung des Thromboembolieproblems in der Geburtshilfe. Z. Geburtsh. Gynäk. 154 : 129 (1960)

58. NOACK, H.
Zur Frage der generellen Antikoagulantienprophylaxe bei gynäkologischen Operationen und Kaiserschnitt. Geburts. Frauenheilk. 25 : 955 (1965)

59. OERI, J.
Therapie der postoperativen Thrombose und Embolie mit Antikoagulantien.
Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad. Vol. 5, pg. 96 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1960)

60. OWREN, P.A. — Report on longterm therapy with anticoagulants. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 131 (F.K. Schattauer, Stuttgart 1964)

61. PERKINS, J. — Phenindione sensitivity. Lancet I : 127 (1962)

62. PUGATSCH, J. — Über ein neues Anticoagulans (G 25766) der Indandionreihe mit protrahierter Wirkung. Schweiz. med. Wschr. 9 : 209 (1960)

63. QUICK, A.J. STANLEY-BROWN, M. BANCROFT, F. — A study of the coagulantion defect in haemophilia and in jaundice. Amer. J. med. Sci. 190 : 505 (1935)

64. RUNGE, H. HARTERT, J. — Besondere Gesichtspunkte für Geburtshilfe und Gynäkologie; in "Die thromboembolischen Erkrankungen" (F.K. Schattauer, Stuttgart 1960)

65. SAREMBE, B. — Thromboembolisches Geschehen nach gynäkologischen Operationen in Abhängigkeit vom Wetter im Raum Greifswald. Zbl. Gynäk. 25 : 793 (1966)

66. SCHNEIDER, J. SCHUNK, R. STEINIGER, G. — Die Prophylaxe der Thromboembolie an der Freiburger Universitätsfrauenklinik 1961 - 1963. Zbl. Gynäk. 87 : 301 (1965)

67. SCHULTZE, K.W. HÜBNER, K.K. — Zur Äthiologie des Platzbauches (zugleich ein Beitrag zur postoperativen Thromboseverhütung) Geburts. Frauenheilk. 27 : 670 (1967)

68. SCHWENZER, A.W. — Zur Frage der Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien. Geburts. Frauenheilk. 19 : 1061 (1959)

69. SESSNER, H. H.
KALTENBACH, T. H.
LASCH, G. H.
Untersuchungen über ein neues Antikoagulans aus der Reihe der Phenylindandione (G 25766) Med. Welt, Stg. 52 : 2731 (1961)

70. SOERGEL, W.
Ergebnisse einer generellen Thromboembolieprophylaxe mit Marcumar nach großen gynäkologischen Operationen.
Zbl. Gynäk. 1 : 28 (1960)

71. STAMM, H.
Prophylaxe und Therapie der Thrombose in der Geburtshilfe.
Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad Vol. 5, pg. 137 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1960)

72. STAMM, H.
Antikoagulantien in der Humanmedizin.
Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad Vol. 5, pg. 145 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1960)

73. STAMM, H.
Einfluß der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Gravidität auf den Fetus.
Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 137 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1964)

74. STAMM, H.
Die geburtshilfliche- und gynäkologische Emboliemortalität im Raume Zentraleuropa und Skandinavien.
Geburts. Frauenheilk. 20 : 675 (1960)

75. STAMM, H.
Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 61 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1965)

76. STORM, O. — Prä- und peroperative Prophylaxe der Thrombose. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad Vol. 5, pg. 90 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1960)

77. STORM, O. — Vitamin-K-Präparate. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 19, pg. 187 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1966)

78. STROBEL, E. — Zur Frage der tödlichen Embolie nach größeren gynäkologischen Operationen. Geburts. Frauenheilk. 26 : 396 (1966)

79. THIES, H. A. — Postoperative Gerinnungsstörungen. Tagungsber. Geb. Ges. Hbg, 21. 1. 1966 Geburts. Frauenheilk. 26 : 1408 (1966)

80. THIES, H. A. — Postoperative Blutungen durch Antikoagulantien. Der Chirurg 28 : 197 (1957)

81. THIES, H. A. — Nebenwirkungen von Antikoagulantien. Chemotherapia 6 : 303 (1963)

82. THIES, H. A. — Blutstillung. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 19, pg. 86 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1966)

83. THIES, H. A. RODEWALD, G. HOFFHEINZ, H. J. — Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika in der Chirurgie. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 133 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1965)

84. UHLMANN, G. — Erfahrungsbericht über Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg.147 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1964)

85. UHLMANN, G. Blutungen in der Gynäkologie nach Anwendung von Antikoagulantien. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 141 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1965)

86. VOSS, D. Prothrombin: Einheit oder Komplex? Klin. Wschr. 45 : 9 (1967)

87. WINTERSTEIN, A. Pharmakologie und Toxikologie der Antikoagulantien. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. ad vol. 5, pg. 18 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1960)

88. WITTE, S. Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika in der inneren Medizin. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 13, pg. 123 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1965)

89. WITTE, S. Die Physiologie der Hämostase. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 19, pg. 9 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1966)

90. ZILLIACUS, H. Dauerbehandlung mit Antikoagulantien in gynäkologischen und obstetrischen Fällen. Thromb. Diathes. haemorrh; Suppl. 12, pg. 151 (F. K. Schattauer, Stuttgart 1964)